

Aus dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ)

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Brandt, FRCP

**Elektrophysiologische Korrelate der autonomen Reizantwort
unter Kalorimetrie und galvanisch vestibulärer Stimulation im Menschen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Ricarda Schumacher

aus München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. med. Peter zu Eulenburg
Mitberichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp, FRCP, FANA, FAAN, FEAN
	Univ.-Prof. Dr. med. Friedrich Ihler
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Ria Maxine Rühl
Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	17.02.2021

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung	1
1.1. Das Vestibularorgan	2
1.1.1. Anatomie des Vestibularorgans	2
1.1.2. Signalverarbeitung des peripheren vestibulären Systems	3
1.2. Verbindungen zwischen vestibulärem System und autonomen Nervensystem	5
1.3. Autonomes Nervensystem.....	5
1.3.1. Anatomie des N. vagus.....	5
1.3.2. Die sensible Innervation des Ohres	8
1.3.3. Funktionen von Sympathikus und Parasympathikus.....	9
1.3.4. Elektrophysiologische Messmethoden und Parameter zur Überwachung des autonomen Nervensystems.....	11
1.4. Stimulationsverfahren des Gleichgewichtsorgans.....	13
1.4.1. Kalorik.....	13
1.4.2. Galvanisch vestibuläre Stimulation.....	14
1.4.3. Autonome Antworten	16
2. Fragestellung.....	17
3. Material und Methoden	18
3.1. Probandenkollektiv Kalorik und galvanisch vestibuläre Stimulation	18
3.2. Versuchsaufbau Kalorik und galvanisch vestibuläre Stimulation.....	18
3.2.1. Nystagmusaufzeichnung per Videookulographie.....	18
3.2.2. Technische Vorbereitungen zur Analyse der kardiovaskulären Reizantwort ...	20

3.3. Versuchsablauf	21
3.3.1. Kalorik.....	23
3.3.2. Galvanisch vestibuläre Stimulation.....	24
3.4. Fragebögen	26
3.4.1. Liebowitz-Skala.....	27
3.4.2. Self-Rating Anxiety Scale	27
3.4.3. Motion Sickness Susceptibility Questionnaire	27
3.4.4. Global Physical Activity Questionnaire	28
3.4.5. Composite Autonomic Symptom Score -31	28
3.4.6. Edinburgh Handedness Inventory	29
3.4.7. Symptome unter galvanisch vestibulärer Stimulation.....	29
3.5. Auswahl der Parameter zur Analyse der autonomen Reizantwort	29
3.6. Statistische Methoden.....	31
4. Ergebnisse.....	32
4.1. Kalorik.....	32
4.1.1. Korrelation von Raum- und Körpertemperatur mit Nystagmus.....	32
4.1.2. Lateralitätseffekte	32
4.1.3. Vergleich der Kalorimetrien	32
4.1.4. Vergleich der Herzfrequenzen vor und während der Kalorimetrien	33
4.1.5. Vergleich von Baseline und Kalorik.....	33
4.1.5.1. Zeitpunkt Entspannung.....	33
4.1.5.2. Hautleitwert	33
4.1.5.3. Zeitpunkt metronomische Atmung und Belastung	34
4.1.5.3.1. Herzfrequenz	34
4.1.5.3.2. Root Mean Square of Successive Differences.....	34

4.1.6. Fragebögen	35
4.2. Galvanisch vestibuläre Stimulation	36
4.2.1. Vergleich der Stimulationen	36
4.2.1.1. Überschwellige und schwellennahe Stimulationen	36
4.2.1.2. Herzfrequenz vor und während der Stimulationen	37
4.2.1.3. Parasympathische Parameter	37
4.2.1.4. Hautleitwert als sympathischer Parameter.....	37
4.2.2. Vergleich von Baseline und Galvanik	38
4.2.2.1. Zeitpunkt Entspannung	38
4.2.2.2. Root Mean Square of Successive Differences	38
5. Diskussion.....	39
5.1. Kalorik	39
5.1.1. Kalorik als Auslöser einer autonomen Aktivierung.....	39
5.1.2. Keine nachweisbare Seitendifferenz	41
5.1.3. Zusammenhang der Fragebögen mit Kalorik	42
5.2. Galvanisch vestibuläre Stimulation und autonome Reizantworten	42
5.3. Koaktivierung autonomer kortikaler Zentren in der funktionellen Bildgebung nach Kalorik und galvanisch vestibulärer Stimulation	43
5.4. Anwendungsbereiche vagaler Stimulationstechniken in der Neurologie im Kontext der Ergebnisse.....	45
5.5. Limitationen der aktuellen Studie und Ausblick für zukünftige Studien	49
6. Zusammenfassung	51
7. Literaturverzeichnis	52
Danksagung.....	63
Eidesstattliche Versicherung	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des Innenohres	3
Abbildung 2: Neuronale Verschaltung des Vestibularorgans	4
Abbildung 3: Verlauf des N. vagus und R. auricularis	7
Abbildung 4: Die sensible Innervation der Ohrmuschel	8
Abbildung 5: Übersicht des sympathischen und parasympathischen Nervensystems	9
Abbildung 6: Autonome Innervation des Herzens	11
Abbildung 7: Kalorische Spülung	13
Abbildung 8: Proband mit Brille der Videookulographie	19
Abbildung 9: Proband auf Drehstuhl	19
Abbildung 10: Graph (Kalorik) im Programm EyeSeeCam	20
Abbildung 11: Angebrachte Klebeelektroden zur Ableitung des EKGs und Atemsensor mit Bauchgurt.....	21
Abbildung 12: Gerät SCL Amplifier RLX2000	21
Abbildung 13: Versuchsablauf der Experimente mit Kalorik und GVS	22
Abbildung 14: Versuchsablauf innerhalb der Baseline	22
Abbildung 15: Gerät ATMOS Variotherm plus	23
Abbildung 16: Versuchsablauf innerhalb der Kalorik	24
Abbildung 17: Elektrode am linken Mastoid	25
Abbildung 18: Stimulator	25

Abbildung 19: Versuchsablauf innerhalb der GVS mit zwei Wiederholungen.....	26
Abbildung 20: Korrelation von metronomischer Atmung und Kaltwasserkalorik	35
Abbildung 21: Überschwellige GVS.....	36
Abbildung 22: Schwellennahe GVS	37
Abbildung 23: Lokalisation des vestibulären Kortex (rot markiert)	43
Abbildung 24: Vagusnervstimulation.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter zur Analyse der autonomen Reizantwort 31

Tabelle 2: Mittelwerte der HF vor und während der Spülungen in min^{-1} 33

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ASP	Autonomic Symptom Profile
COMPASS	Composite Autonomic Symptom Score
EDA	Elektrodermale Aktivität
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	und andere
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GPAQ	Global Physical Activity Questionnaire
GVS	Galvanisch vestibuläre Stimulation
HF	Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
LF	Low Frequency
M.	Musculus
MA6	Metronomische Atmung
MSSQ	Motion Sickness Susceptibility Questionnaire
MW	Mittelwert
MW _{Diff}	Mittelwertdifferenz
N.	Nervus
NCDs	Noncommunicable Diseases
Nn.	Nervi
Ncl.	Nucleus
Ncll.	Nuclei
OP 1/2/3/4	Parietales Operculum 1/2/3/4

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIVC	Parieto-insulärer vestibulärer Kortex
R.	Ramus
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences
Rr.	Rami
s	Sekunden
SAS	Self-Rating Anxiety Scale
SCL	Hautleitwert
SD	Standardabweichung
SSR	Sympathische Hautreaktion
t-VNS	Transkutane Vagusnervstimulation
V.	Vena
VLf	Very Low Frequency
VNS	Vagusnervstimulation
VOG	Videookulographie
ZNS	Zentralnervensystem
ZP	Zeitpunkt

1. Einleitung

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit zum Gleichgewichtsorgan steht die autonome Reizantwort des Menschen unter kalorischer Spülung (Kalorik) des äußeren Gehörgangs und galvanisch vestibulärer Stimulation (GVS) am Mastoid. Obwohl schon ein komplexer Zusammenhang zwischen vestibulärem System und autonomen Nervensystem wissenschaftlich angedeutet werden konnte, gibt es bislang nur wenige Studien, die die Auswirkungen der vestibulären Stimulationsmethoden Kalorik und GVS auf das vegetative Nervensystem näher darstellen (1-6). Das Zusammenspiel dieser beiden wichtigen Systeme zeigt jedoch auch, dass das vestibuläre System für das autonome Nervensystem von Relevanz ist (1, 2).

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, dass das Vestibularorgan die grundsätzliche Voraussetzung für die Wahrnehmung von Dreh- und Translationsbewegungen des Kopfes sowie für die räumliche Orientierung in einem Gravitationsfeld ist (7-9). So steht am Anfang der Betrachtung die Beschreibung des Aufbaus und die Bedeutung des Vestibularorgans. Die Kalorik und GVS sind dabei maßgebliche und anerkannte Verfahren zur klinischen und wissenschaftlichen Stimulation einzelner anatomischer Strukturen des Gleichgewichtsorgans (8, 10-14). Die kalorisch vestibuläre Stimulation stellt dabei eine Routineuntersuchung im klinischen Alltag dar und ist ein Grundpfeiler zur integrativen Überprüfung der Erregbarkeit des Vestibularorgans (8, 14, 15). Hierbei werden die äußeren Gehörgänge mit warmen oder kalten Wasser bzw. Luft gespült (8, 14). Die GVS ist ein elektrisches Stimulationsverfahren zum Testen des Gleichgewichtsorgans und erfolgt durch Elektroden, die jeweils auf Höhe des Mastoidknochens angebracht werden (12, 16, 17). Sowohl die Kalorik als auch die GVS dienen des Weiteren in der funktionellen Bildgebung als artifizielle Gleichgewichtsreize (18). In diesem Zusammenhang hätten etwaige autonome Begleitreaktionen, ausgelöst durch die Kalorik oder GVS, weitreichende Folgen für die Interpretation von Bildgebungsstudien, deren Aktivierungsmuster bislang ohne entsprechende Kontrollreize meist rein vestibulär gedeutet wurden (18). Wie groß der Einfluss von peripheren parasympathischen Stimulationsmethoden auf Funktionen des zentralen Nervensystems sein kann, konnte bereits durch die sogenannte Vagusnervstimulation (VNS) gezeigt werden. Mit Hilfe der VNS konnten therapeutische Fortschritte, vor allem in der Behandlung von Epilepsie- und Migränepatienten sowie bei therapieresistenten Depressionen, erzielt werden (6, 19-21).

1.1. Das Vestibularorgan

1.1.1. Anatomie des Vestibularorgans

Das Innenohr lässt sich in das knöcherne und membranöse Labyrinth gliedern und besteht aus der zum auditorischen System zugehörenden Cochlea und dem Vestibularorgan (siehe Abbildung 1) (9, 11). Die drei Bogengänge und die beiden Makulaorgane, als wesentliche Bestandteile des Gleichgewichtsorgans, umfassen alle Sinnesrezeptoren des peripheren vestibulären Systems. Die Makulaorgane setzen sich aus dem Sacculus und Utriculus zusammen und stehen nahezu senkrecht zueinander. Sie liefern Informationen bezüglich der Lage des Kopfes im Schwerkraftfeld der Erde und können horizontale und vertikale Beschleunigungen und Translationen detektieren. Ihre Sinneszellen besitzen an der Oberfläche Sinneshärchen, die jeweils aus einem randständigen Kinozilium mit vielen daneben angeordneten Stereozilien bestehen. Kommt es nun zu einer Beschleunigung des Körpers, entsteht aufgrund der Trägheit der Otolithenmembran eine scherkraftbedingte Ablenkung der Sinneshärchen mit einer Erregung der Sinneszelle als Folge (adäquater Reiz) (8, 9).

Die drei Bogengänge, welche wiederum anatomisch mit dem Utriculus verbunden sind und von diesem abgehen, stehen als Ebenen auch im rechten Winkel zueinander und dienen der Wahrnehmung von Drehbeschleunigungen. Sie können in einen vorderen (oberen), einen seitlichen (horizontalen) und einen hinteren Bogengang unterteilt werden. Am jeweiligen Übergangsbereich zwischen Bogengang und Utriculus bildet sich eine Verdickung (Ampulla) aus. Innerhalb der Ampulla befinden sich die spezifischen Sinnesrezeptoren (Crista ampullaris), welche die genannten Drehbeschleunigungen des Kopfes als Endolymphauslenkungen wahrnehmen können. Diese bestehen, wie die Sinneszellen der Makulaorgane, aus einem randständigen Kinozilium und daneben angeordneten Stereozilien. Die Sinneszellen ragen in eine glykoproteinreiche Gallertmasse (Cupula ampullaris) hinein. Die Cupula und Endolympe besitzen die gleiche spezifische Dichte, weshalb einfache Translationsbewegungen praktisch unwirksam sind. Im Falle einer Drehbeschleunigung wird die Cupula ampullaris jedoch durch die Trägheit der Endolympe ausgelenkt. Die Cupulaablenkung führt hier analog zu den Sinneszellen der Makulaorgane zu einem adäquaten Reiz (8, 9, 11).

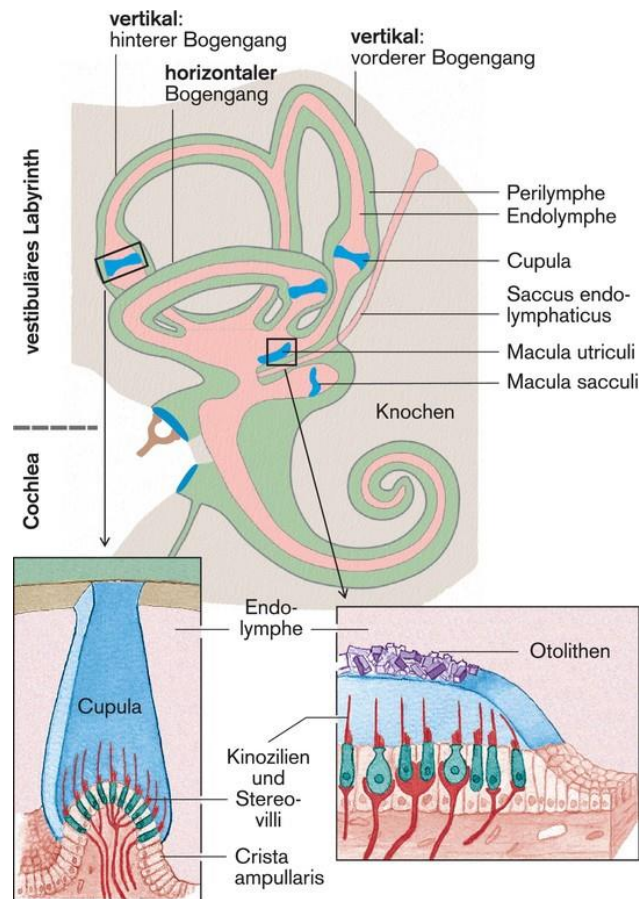


Abbildung 1: Aufbau des Innenohres (22)

1.1.2. Signalverarbeitung des peripheren vestibulären Systems

Das Vestibularorgan ist unabdingbar für die Wahrnehmung von Dreh- und Translationsbewegungen des Kopfes sowie für die räumliche Orientierung in einem Gravitationsfeld (7-9). Hierbei liefert das Gleichgewichtsorgan dem Gehirn die nötigen Informationen bezüglich der Stellung des Kopfes und des Rumpfes im Raum (perzeptiv) (7, 8). Die Koordination von Bewegungsabläufen durch Einflüsse auf die Skelettmuskulatur und die Gewährleistung eines Reflexonus führen zur Aufrechthaltung des Körpers (postural). Die Koordination und Regulation der Augenbewegungen ist eine weitere wichtige Aufgabe des vestibulären Systems. Bei Kopfbewegungen kann somit ein Blickziel möglichst schnell und scharf erfasst werden (okulomotorisch) (7).

Adäquate Reize (Translations- oder Drehbeschleunigungen) werden über sekundäre Sinneszellen aufgenommen und an Nervenzellen des N. vestibularis weitergeleitet. Von hieraus erfolgt einer Übertragung auf afferente Nervenfasern der Neuronen des Ganglion vestibulare

im N. vestibularis zentralwärts (8). Der Cochlearis- und Vestibularisnerv verlassen gemeinsam als N. vestibulocochlearis das Innenohr. Der erste Projektionsort des N. vestibulocochlearis sind die vier Vestibulariskerngebiete (Ncll. vestibularis superior, inferior, lateralis und medialis) in der Medulla oblongata und Brücke (Pons) des Hirnstamms (siehe Abbildung 2), die sich anatomisch und funktionell voneinander abgrenzen. In den vier Vestibulariskernen haben die afferenten Neuronen aus dem Ganglion vestibulare ihre Synapsen (11, 22). Die Bogengänge projizieren vor allem in den oberen und medialen Kern, die Makulaorgane hingegen in den lateralen, medialen und unteren Kern (22). Die Vestibulariskerne erhalten ebenfalls Afferenzen von dem visuellen System, dem Neokortex, den Hirnstammarealen der Okulomotorik, dem Kleinhirn und dem Rückenmark. Die Afferenzen aus dem Rückenmark beinhalten speziell Informationen von den Propriozeptoren der Halsmuskulatur (22, 23). Von den Vestibulariskernen aus projiziert das vestibuläre System u.a. über den Fasciculus longitudinalis medialis in die Augenmuskelkerne. Des Weiteren erfolgt eine Weiterleitung der Informationen ins Kleinhirn über vestibulozerebelläre Fasern zum Lobus nodulofloccularis (vestibuläre Informationsverarbeitung) und zum Rückenmark in den Tractus vestibulospinalis lateralis und medialis (u.a. zur reflektorischen Gleichgewichtserhaltung). Ebenso bestehen Projektionen zwischen den ipsi- und kontralateralen Vestibulariskernen (Verknüpfung der Informationen beider Körperhälften) sowie über den Thalamus zum Kortex (bewusste Wahrnehmung der Lage) und zum Hypothalamus (Kontrolle von vegetativen Funktionen) (11, 23, 24).

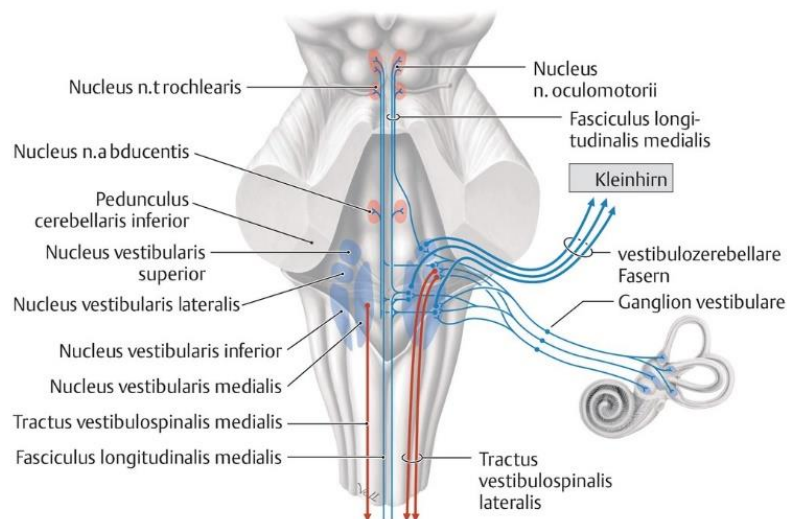


Abbildung 2: Neuronale Verschaltung des Vestibularorgans (24)

1.2. Verbindungen zwischen vestibulärem System und autonomen Nervensystem

Die Verbindungen zwischen vestibulärem System und autonomen Nervensystem sind komplex und wurden in der Literatur bislang nur wenig beschrieben (1, 2). Bekannt ist, dass beispielsweise Übelkeit und Erbrechen als autonome Phänomene die Folgen einer vestibulären Dysfunktion sein können (25). Die Rolle des vestibulären Systems bei dem Auslösen autonomer, meist vagaler Symptome (Blässe, Erbrechen) während einer Reiseübelkeit ist ebenso bekannt (26, 27). Des Weiteren spielen Haltungsänderungen des Körpers, wie Aufstehen oder Hinlegen, für das Herz-Kreislauf- und Atmungssystem eine große Rolle und so nimmt neben Mechanismen, wie dem Barorezeptorenreflex, auch das vestibuläre System hierauf sehr großen Einfluss (1, 28, 29). Die Beteiligung des vestibulären Systems an der Blutdruckregulation konnten Doba et al. erstmals bei Tierversuchen an Katzen beweisen, indem sie diesen beidseits den N. vestibularis durchtrennten. Daraufhin konnten sie zeigen, dass den Tieren die Fähigkeit verloren gegangen war, der orthostatischen Hypotonie, ausgelöst durch eine Neigung des Tierkörpers um 30° oder 60° nach oben, entgegenzuwirken (30).

Insgesamt gibt es mindestens drei Pfade, die bei der vestibulären Regulation von respiratorischen als auch kardiovaskulären Reaktionen beteiligt sind. Ein Pfad hat seinen Ursprung in den Nuclei vestibulares und erreicht entweder über den Nucleus tractus solitarii oder direkt die autonomen Zentren in der Medulla oblongata. Von den Nuclei vestibulares besteht des Weiteren ein Pfad über den parabrachialen Komplex zum Vorderhirn. Vom parabrachialen Komplex aus gibt es zudem noch einen indirekten Pfad zur Medulla oblongata (1, 2). Die ventrolaterale Medulla oblongata dient hierbei hauptsächlich zur Kontrolle von sympathischen Efferenzen, wohingegen die parasympathischen Efferenzen im Nucleus ambiguus und dorsalen Vaguskern kontrolliert werden (31).

1.3. Autonomes Nervensystem

1.3.1. Anatomie des N. vagus

Der N. vagus stellt den wichtigsten Nerv des kranialen Parasympathikussystems dar und übernimmt die gesamte parasympathische Innervation des Körpers vom Hals über die Brust- und Bauchorgane (siehe Abbildung 3: Verlauf des N. vagus in gelb und R. auricularis in grün). Im Bereich der linken Kolonflexur (Cannon-Böhm-Punkt) endet die Innervation des 10. Hirnnervs. Eine Ausnahme innerhalb dieses Innervationsgebietes stellen die inneren Augenmuskeln und die Drüsen im Kopfbereich dar, welche vom N. oculomotorius bzw.

N. facialis und N. glossopharyngeus versorgt werden. Der N. vagus besitzt innerhalb der Medulla oblongata folgende Hirnnervenkernegebiete: Ncl. dorsalis nervi vagi, Ncl. ambiguus, Ncl. spinalis nervi trigemini und Ncl. tractus solitarii (9, 23, 32). Die Medulla oblongata verlässt der N. vagus im Sulcus retroolivaris und tritt daraufhin aus dem Schädelinneren durch das Foramen jugulare aus. Hier bildet der X. Hirnnerv ein Ganglion superius und inferius. Am Ganglion superius zweigt neben dem R. meningeus auch der R. auricularis vom N. vagus ab. Der R. auricularis zieht durch den Canaliculus mastoideus und die Fissura tympanomastoidea zum Canalis acusticus externus und erreicht einen Teil der vorderen Ohrmuschel (9, 32). Im weiteren Verlauf zieht der N. vagus im Gefäßnervenstrang weiter nach kaudal und übernimmt gemeinsam mit dem N. glossopharyngeus als Plexus pharyngeus sowohl die motorische als auch die sensible Innervation des Pharynx. Des Weiteren innerviert der N. vagus alle Kehlkopfmuskeln mit Ausnahme des M. cricothyroideus und bildet die parasympathischen Rr. cardiaci cervicales superiores und inferiores, die u.a. ein Bestandteil des Plexus cardiacus sind. Von hieraus erfolgt eine parasympathische Innervation des Herzvorhofes bis zum AV-Knoten (ohne Innervation der Kammer). Der linke und rechte N. vagus zeigen im weiteren Verlauf anatomische Unterschiede auf. Auf der linken Seite verläuft der N. vagus zwischen Aortenbogen und V. brachiocephalica und rechts tritt der X. Hirnnerv zwischen A. subclavia und V. brachiocephalica in die Brusthöhle ein. Nachdem sie im Mediastinum im Verlauf nach kaudal die Rr. oesophagei und Rr. bronchialis abgegeben haben, bilden sie den Truncus vagalis anterior und posterior. Diese erreichen nun über den Hiatus oesophagus das Abdomen und innervieren die gesamten Eingeweide des Oberbauches und den Gastrointestinaltrakt bis hin zum Bereich der linken Kolonflexur parasympathisch (9, 32).

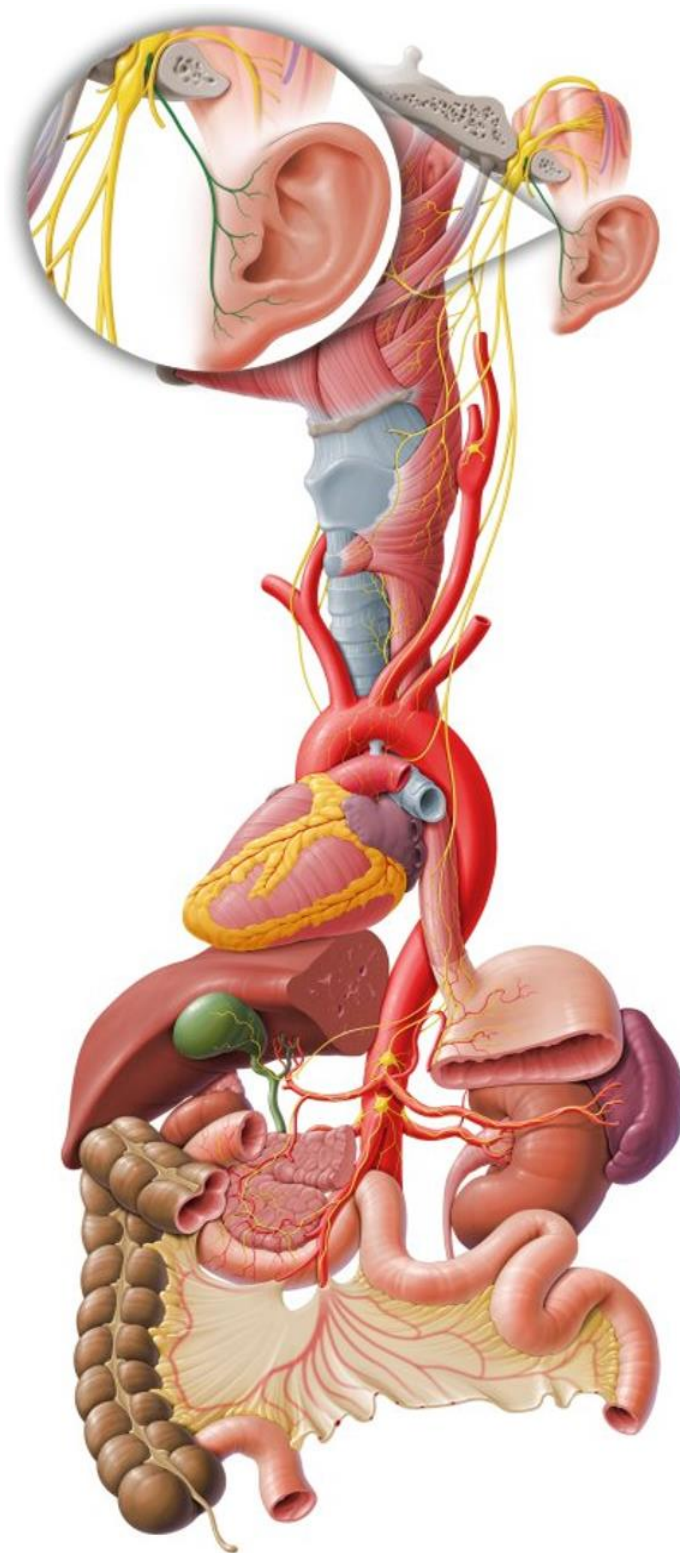


Abbildung 3: Verlauf des N. vagus und R. auricularis (33)

1.3.2. Die sensible Innervation des Ohres

Die Ohrmuschel und der Gehörgang werden durch verschiedene Nerven innerviert (siehe Abbildung 4). Hierbei wird der vordere Bereich der Ohrmuschel vom N. auriculotemporalis (N. trigeminus) und der hintere Bereich vom N. auricularis magnus und N. occipitalis minor aus dem Plexus cervicalis innerviert. Des Weiteren wird die Ohrmuschel auch vom N. facialis versorgt. Der N. glossopharyngeus und der R. auricularis des N. vagus innervieren sowohl die Grenze zwischen der Ohrmuschel und dem Gehörgang als auch die Unter- und Hinterwand des Gehörgangs selbst (9, 23). Der N. auriculotemporalis und N. auricularis magnus innervieren ebenfalls den äußeren Gehörgang. Das Trommelfell wird ebenso von verschiedenen Nerven versorgt. So erfolgt die Innervation der Außenseite vom N. auriculotemporalis und dem R. auricularis des N. vagus. Die Innenseite hingegen wird durch den Plexus tympanicus des N. glossopharyngeus versorgt. Eine sympathische Innervation im Bereich des Ohres (äußerer Gehörgang, Trommelfell, Labyrinth und Ohrmuschel) ist nicht bekannt (23, 32).

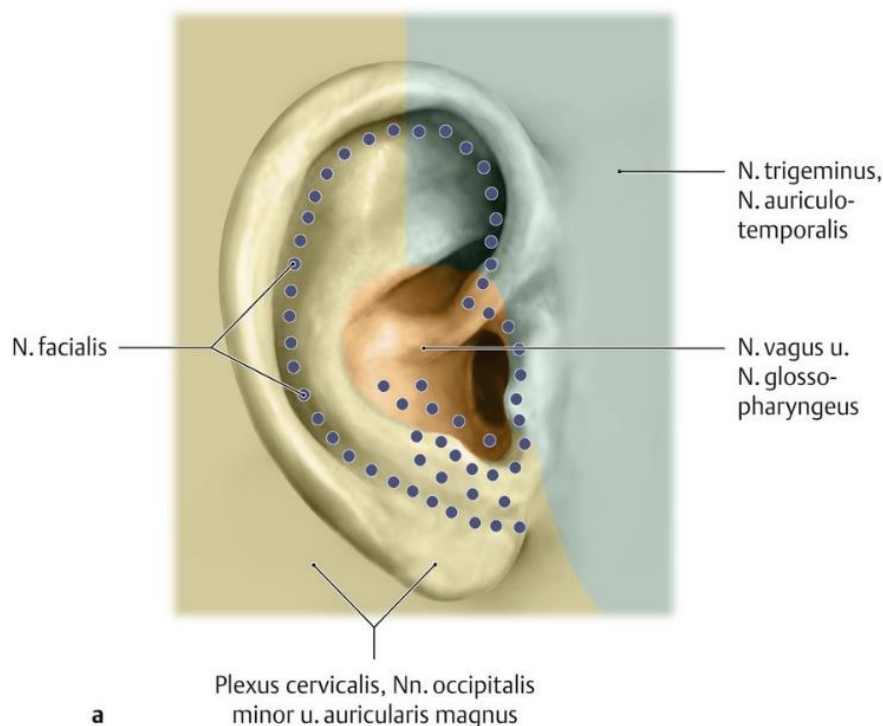


Abbildung 4: Die sensible Innervation der Ohrmuschel (24)

1.3.3. Funktionen von Sympathikus und Parasympathikus

Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Aufgabenverteilung von Sympathikus und Parasympathikus.

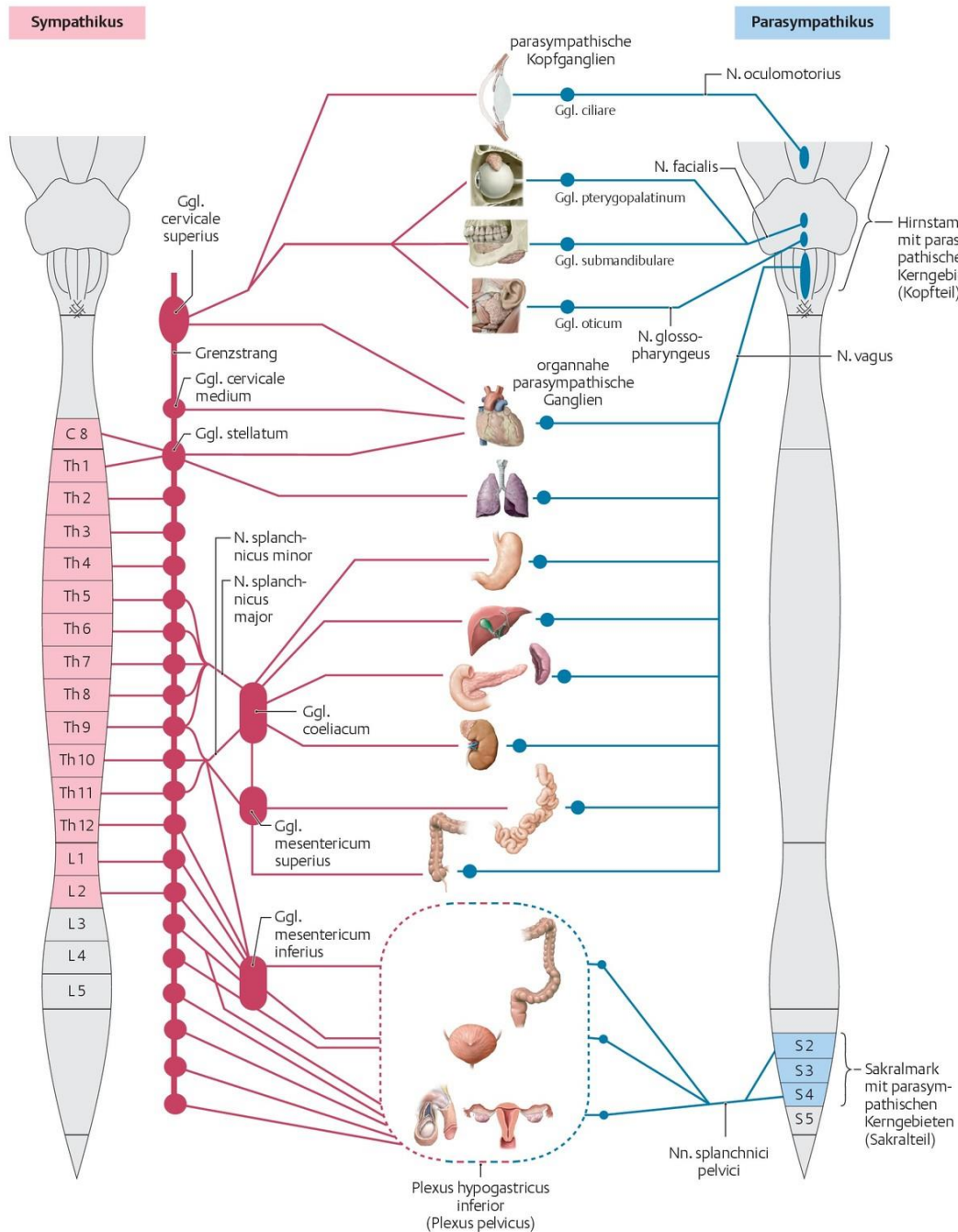


Abbildung 5: Übersicht des sympathischen und parasympathischen Nervensystems (23)

Die Funktionen des N. vagus sind aufgrund seines langen und komplexen anatomischen Verlaufs sehr weitreichend und spielen im Bereich des autonomen Nervensystems eine elementare Rolle. Das autonome Nervensystem lässt sich anhand seiner funktionellen und strukturellen Gegebenheiten in die drei großen Komponenten Sympathikus, Parasympathikus und enterisches Nervensystem aufteilen. Sympathikus und Parasympathikus stehen sich hierbei meist antagonistisch gegenüber. Die Aufrechterhaltung des inneren Körpermilieus und die Anpassung der einzelnen Organfunktionen an die unterschiedlichen Umwelterfordernisse befinden sich dabei im Zentrum des Aufgabenbereichs des autonomen Nervensystems (9). Speziell auf die Herzfunktion nimmt das autonome Nervensystem sehr großen Einfluss und strahlt hierbei mit seinen Nervenfasern in den Plexus cardiacus ein (siehe Abbildung 6). Die parasympathischen Anteile entstammen dem N. vagus sinister und dexter. Verschiedene Nerven aus dem Grenzstrang bilden den sympathischen Anteil (23). In Ruhe beträgt die Herzfrequenz (HF) eines gesunden Menschen 60 bis 70 Schläge pro Minute, wobei ein sich zyklisch wiederholender Bewegungsablauf des Herzens erfolgt. Das Reizleitungssystem, welches hierarchisch aufgebaut ist, bildet demnach die Grundlage für die Herzaktivität. Damit die autonome Aktivität des Herzens jedoch immer optimal an die Beanspruchung und den Bedarf des Gesamtorganismus angepasst ist, muss das autonome Nervensystem entsprechend eingreifen (23, 34). Der Sympathikus innerviert über die Nn. cardiaci cervicales und die Rr. cardiaci thoracici alle Bereiche des Herzmuskels und wirkt hierbei positiv chronotrop, dromotrop, ionotrop und lusitrop. Eine parasympathische Innervation des Sinusknotens, des AV-Knotens und der Vorhöfe erfolgt über die vom N. vagus hervorgehenden Rr. cardiaci cervicales und thoracici (8, 11). Dem X. Hirnnerv kommt aufgrund der Innervation des Glomus caroticum sowie von Druckrezeptoren im Aortenbogen und den Herzvorhöfen eine große Bedeutung im Rahmen der Blutdruckregulation zu. Des Weiteren bewirkt eine Aktivierung des Parasympathikus eine geringere Schlagfrequenz des Herzens und eine Verlangsamung der Erregungsüberleitung von Vorhof zur Kammer, was eine herabgesetzte Herztätigkeit und Leistungsminderung zur Folge hat. Eine vagale Aktivierung wirkt demnach negativ chronotrop und dromotrop (8, 9, 23).

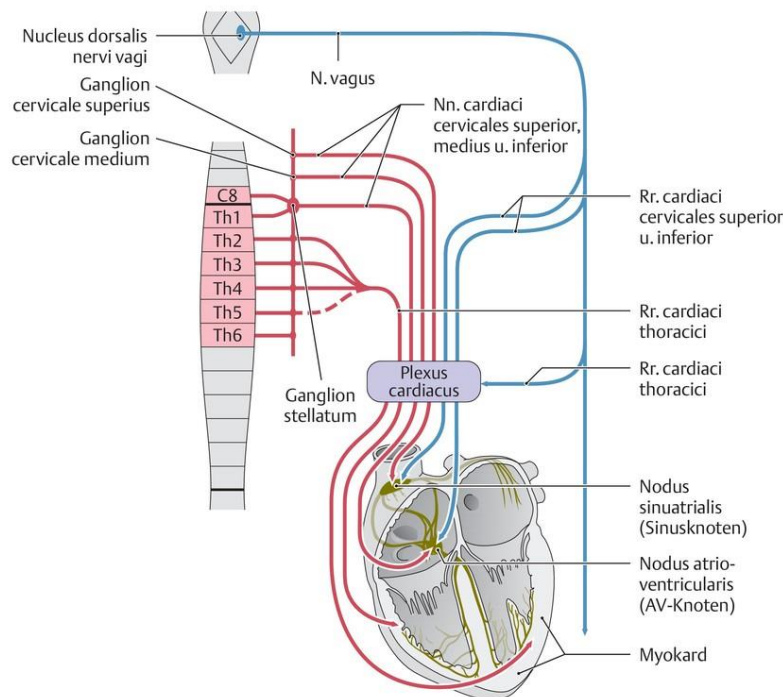


Abbildung 6: Autonome Innervation des Herzens (35)

1.3.4. Elektrophysiologische Messmethoden und Parameter zur Überwachung des autonomen Nervensystems

Es gibt mehrere Möglichkeiten zur Überwachung des autonomen Nervensystems. Die am häufigsten verwendete Methode zur Erfassung kardiovaskulärer Prozesse ist die Elektrokardiogramm (EKG) -Ableitung. Hierbei kann die HF in Schläge pro Minute mit Hilfe der RR-Intervalle bestimmt werden (36). Die autonome Modulation der HF erfolgt dabei, wie oben bereits beschrieben, durch den Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus (37). Trotz einer gleichbleibenden Belastung für den Körper ist die HF einer ständigen physiologischen Variabilität ausgesetzt, welche ebenfalls das Ergebnis des autonomen Nervensystems sein kann. Die sympathischen Anteile führen dabei über die Noradrenalinfreisetzung zu einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität (HRV). Der Parasympathikus bewirkt hingegen über die Acetylcholinfreisetzung eine Erhöhung der HRV und überwiegt unter Ruhebedingungen und bei geringer Belastung (37, 38).

Bei Betrachtung der rhythmischen Schwankungen der Herzschlagfolge lässt sich die autonome Aktivität analysieren. Hochfrequente Schwankungen stellen schnelle Änderungen der HF dar (Zyklusdauer von circa zwei bis sieben Sekunden), sind dabei eng mit der Atmung assoziiert

(respiratorische Sinusarrhythmie) und werden nahezu ausschließlich über den Parasympathikus angepasst. Dahingegen werden die langsamen Schwankungen (Zyklusdauer von circa zehn Sekunden) sowohl vom Parasympathikus als auch Sympathikus moduliert. Wichtig jedoch ist, dass neben der Modulation durch das autonome Nervensystem auch andere Faktoren, wie körperliche Belastung, Hitze und weitere Umweltbedingungen, einen Einfluss auf die HF und HRV haben können und bei der Interpretation der Werte ebenfalls berücksichtigt werden müssen (37).

Der Root Mean Square of Successive Differences (RMSSD) stellt einen weiteren wichtigen autonomen Wert dar und ist ein Maß für den Einfluss des Parasympathikus auf die Herzschlagrate. Er wird von der HRV abgeleitet und spiegelt dabei die Schlag-zu-Schlag-Varianz in der HF wider. Demnach spielt der RMSSD für die Beurteilung der parasympathischen Aktivität eine bedeutende Rolle (39-41).

Auch der Blutdruck dient zur Beobachtung des autonomen Nervensystems und wird vor allem über die vom Barorezeptorenreflex beeinflusste Gefäßweite und die HF reguliert. Im Bereich des Karotissinus und Aortenbogens befinden sich Rezeptoren, die in Folge einer Dehnung der Gefäßwand erregt werden können. Der Sympathikus spielt hierbei eine dominante Rolle und kann durch eine Vasokonstriktion sowie durch die Zunahme der HF und Herzkraft den Blutdruck steigern. Der Parasympathikus kann hingegen nur über die vagal vermittelte HF wirksam werden und diese herabsetzen (8, 42).

Eine Erhöhung des Sympathikustonus führt aufgrund einer Aktivierung der Schweißdrüsen zu einer temporären Potentialänderung der Hautoberfläche, wodurch es zu einer Verminderung des Hautwiderstandes kommt. Dieser Vorgang wird als sympathische Hautreaktion (SSR) oder elektrodermale Aktivität (EDA) bezeichnet und kann exosomatisch oder endosomatisch gemessen werden (43, 44). Am häufigsten wird eine exosomatische Messung mit Hilfe von Gleichspannung durchgeführt. Bei konstanter Spannung kann demnach die Hautleitfähigkeit gemessen werden. Wird hingegen der zugeführte Strom konstant gehalten, erfolgt eine Messung des Hautwiderstandes (44).

1.4. Stimulationsverfahren des Gleichgewichtsorgans

1.4.1. Kalorik

Der Nobelpreisträger Robert Bárány führte 1906 als Erster die kalorisch vestibuläre Stimulation zur Prüfung des Gleichgewichtsorgans durch (45). Diese Stimulationsart, welche 1942 durch Gerald Fitzgerald und Charles Skinner Hallpike in die Ohrenheilkunde eingeführt wurde, wird auch heute noch zur Funktionsprüfung des vestibulären Systems und des Hirnstammes angewandt (8, 14, 15, 46). Bei der kalorisch vestibulären Stimulation wird der äußere Gehörgang entweder mit Wasser oder Luft unterschiedlicher Temperatur gespült (14). Durch eine spezielle Orientierung des Kopfes der zu untersuchenden Person wird gezielt der horizontale Bogengang stimuliert (8). Hierbei muss die Person sitzen und der Kopf um 60° nach hinten gelagert werden, sodass sich der horizontale Bogengang in vertikaler Ausrichtung befindet (siehe Abbildung 7) (8).



Abbildung 7: Kalorische Spülung (47)

Durch die kalorische Spülung mit 44 °C warmen oder 20 °C kalten Wasser bzw. Luft kommt es zu einer Dichteveränderung der Endolymphe und somit zu einer temperaturinduzierten Strömung innerhalb des Bogenganges. Bei der warmen Stimulation erfolgt eine Aktivierung der Bogengangsafferenz, indem ein endolymphatischer Strom in Richtung der Ampulla erzeugt wird. Dies führt zu einem ipsilateralen Nystagmus. Erfolgt die Spülung hingegen mit 20 °C kalten Wasser oder Luft, wird die Bogengangsafferenz inhibiert, indem eine entgegengesetzte Bewegung der Endolymphe, weg von der Ampulla, ausgelöst wird. Der Nystagmus erfolgt nun zur Gegenseite (10, 11, 48, 49). Das während der Spülung auftretende Drehgefühl entspricht

der Richtung des Nystagmus (50). Der kalorische Nystagmus ist sowohl bei warmen als auch kalten Spülungen überwiegend horizontal und somit analog zum gereizten Bogengang ausgerichtet. Aufgrund der individuellen Anatomie jedes Menschen und somit einer gering unterschiedlichen Lagebeziehung zwischen dem äußeren Gehörgang und dem horizontalen Bogengang sowie einer unterschiedlichen Größe des Hohlraums im Mastoidknochen ist die Intensität des kalorischen Nystagmus interindividuell sehr variabel ausgeprägt (51, 52).

Neben der seit langem etablierten Funktion im diagnostischen Rahmen konnten verschiedene Studien zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der kalorischen Stimulation des Vestibularorgans und der Freisetzung von Neurotransmittern, wie Serotonin, Histamin und Acetylcholin, besteht (14, 53-55). Des Weiteren gibt es auch erste Hinweise für eine therapeutische Bedeutung der Kalorik (siehe Diskussion) (14, 56).

1.4.2. Galvanisch vestibuläre Stimulation

Die GVS stellt neben der Kalorik eine weitere Möglichkeit zur Überprüfung des vestibulären Systems dar (12, 13). Sie ist dabei eine einfache und sichere Stimulationsmethode und kann zudem in der Beurteilung und Behandlung von Erkrankungen, wie zum Beispiel der bilateralen Vestibulopathie, eingesetzt werden (16). Wenn alle Sicherheitsstandards eingehalten werden, ist diese Stimulationsmethode des vestibulären Systems nebenwirkungsarm und folgenlos (57, 58). In der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) stellt die GVS demnach eine wichtige Stimulationsmethode dar und spielt speziell in der Erforschung des vestibulären Kortex eine große Rolle (18).

Die Geschichte der GVS reicht bis zum Ende des 18. Jahrhunderts zurück. Die Grundlage der wissenschaftlichen Anfänge legte Luigi Galvani 1780 mit Experimenten an Froschschenkeln. Hierbei beobachtete er Muskelkontraktionen, nachdem er eine Verbindung zwischen Muskeln und Nerven mit Hilfe eines elektrisch leitenden Metalls hergestellt hatte. Er ging jedoch noch davon aus, dass die Quelle der Elektrizität im Muskel selber vorzufinden ist (59). Alessandro Volta nutzte diese Erkenntnisse und entwickelte die erste selbstgebaute Batterie. Hierbei führte er 1800 bei Selbstversuchen die Elektroden der Batterie in seine Gehörgänge ein und erfuhr neben akustischen Wahrnehmungen auch einen starken Drehschwindel (60). Um die Auslöser dieses Schwindelgefühls genauer zu analysieren, führte Jan Evangelista Purkinje 1820 eine Reihe weiterer Experimente durch (61, 62). Eduard Hitzig konnte später erstmalig einen Nystagmus zur Kathode nach elektrischer Stimulation des Gehirns von Mensch und Tier beschreiben (63). Josef Breuer fand schließlich 1875 die Antwort auf die Frage nach der

Ursache des Schwindels, indem er bei Tierexperimenten galvanische Stimulationen vor und nach Entfernung der Innenohrorgane durchführte. Somit konnte er den Zusammenhang zwischen dem Vestibularorgan und der Gleichgewichtsreaktion zeigen (64).

Grundsätzlich erfolgt die GVS heute über das Anbringen von Elektroden an die Mastoidknochen und kann bilateral bipolar (Anode und Kathode), bilateral monopolar (Kathode oder Anode) mit einer Referenzelektrode oder einseitig monopolar durchgeführt werden (16). Abhängig von der Dauer und Stärke der Stimulation können Schwindel, Nystagmus und posturale Reaktionen ausgelöst werden (65-69). So kann eine bimastoidale GVS eine seitliche Neigung von Kopf und Körper in Richtung der Kathode imitieren (16, 69). Haltungskontrollmechanismen wirken dieser Illusion entgegen, sodass eine Kippung des Körpers entgegengesetzt und somit Richtung Anode beobachtet werden kann (65, 70). Als weitere Effekte können eine horizontal-rotatorische tonische Augenbewegung und ein Nystagmus auftreten (71, 72). Bislang haben die durch GVS induzierten Reaktionen in verschiedenen Studien zu widersprüchlichen Interpretationen geführt. Hierbei steht stets die Frage, ob die GVS-evozierten vestibulären Reaktionen vorwiegend durch eine Aktivierung der Makulaorgane, der Bogengänge oder beider Sinnesorgane ausgelöst werden, im Zentrum der Diskussion (16, 17, 73-76). Kwan et al. führten in diesem Zusammenhang eine GVS-Studie an drei männlichen Makaken durch. Neben der Aufzeichnung der extrazellulären Einzelaktivität der primären vestibulären Afferenzen der Bogengänge und Makulaorgane und einer genauen Messung der Kopfbewegungen erfolgte eine Erfassung der horizontalen und vertikalen Augenpositionen. Hierbei konnten Kwan et al. zeigen, dass es mit Hilfe der GVS zu einer gleichzeitigen Aktivierung der Bogengänge und der Makulaorgane kam und deren afferente Aktivierung mit der intrinsischen neuronalen Variabilität zunahm. Das GVS-induzierte afferente Aktivitätsmuster der Bogengänge und Makulaorgane unterschied sich von dem Aktivitätsmuster, das durch eine bewegungsinduzierte Stimulation hervorgerufen wurde (76). Goldberg et al. gingen hierbei von einer direkten Aktivierung der vestibulären afferenten Nervenfasern aus, wohingegen andere Studien darauf hinwiesen, dass die GVS auch die Haarzellen aktivieren könnte (73, 77, 78).

1.4.3. Autonome Antworten

Neben den oben bereits beschriebenen Folgen, wie dem Auftreten eines Nystagmus oder der Fallneigung zu einer bestimmten Seite, ist während der Kalorik oder GVS mit verschiedenen autonomen Antworten zu rechnen. So kann nach einer Stimulation des Vestibularorgans mit einer kalorischen Spülung durch die Manipulationen im äußeren Gehörgang ein Husten oder Brechreiz als Folge einer Reizung des R. auricularis auftreten (79). Ebenso kann es sowohl bei der Kalorik als auch der Galvanik zu weiteren autonomen Antworten kommen. Hierzu zählen unter anderem vestibulär ausgelöste Symptome, wie Blässe, Schwitzen, verstärktes Schwindelgefühl, Übelkeit und kurzzeitige Benommenheit (50, 80). Diese autonomen Antworten geben ebenfalls einen Hinweis auf den engen Zusammenhang zwischen vestibulärem System und vegetativen Nervensystem (siehe oben) (2).

2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der autonomen Reizantwort des Menschen unter Kalorik und GVS. Hierbei sollte die Reaktion der Probanden auf kalorische Spülungen mit drei unterschiedlichen Temperaturen (kalt: 20 °C; sham: 37 °C; warm: 44 °C) und GVS mit überschwelligem (3,5 mA) und schwellennahen (0,75 mA) Reizen im Hinblick auf sympathische und parasympathische Parameter untersucht werden.

Im Zuge dieser Arbeit wurde der Fragestellung nachgegangen, welche anatomischen Strukturen in Folge der Stimulationen mit Kalorik bzw. Galvanik gereizt und möglicherweise aktiviert werden. Hierbei sollte analysiert werden, ob grundsätzlich eine autonome Antwort bei den vestibulären Stimulationsmethoden zu erkennen ist oder ob sich diese zwischen den Techniken (Kalorik/Galvanik) und der linken und rechten Kopfseite unterscheidet. Innerhalb der Stimulationstechniken sollte bei der Kalorik zwischen den Temperaturen und bei der Galvanik zwischen der Reizstärke unterschieden und hierbei mögliche Abweichungen der autonomen Reizantworten erfasst werden. Mit Hilfe gängiger abgeleiteter Parameter sollte des Weiteren analysiert werden, ob bei einer möglichen Reizantwort die sympathischen oder parasympathischen Anteile des autonomen Nervensystems überwiegen und ob diese etwaigen Aktivierungen in peripheren anatomischen Strukturen des N. vagus oder in einer zentralen Verschaltung des vestibulären mit dem autonomen System begründet sind. Bei der Kalorik sollte als weiterer Punkt untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen der eventuellen autonomen Reizantwort und den psychometrischen Fragebögen Motion Sickness Susceptibility Questionnaire (MSSQ), Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS)-31, Liebowitz-Skala, Self-Rating Anxiety Scale (SAS), Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) und Symptome unter galvanisch vestibulärer Stimulation besteht.

3. Material und Methoden

3.1. Probandenkollektiv Kalorik und galvanisch vestibuläre Stimulation

An der Studie mit kalorischen Spülungen nahmen insgesamt 40 gesunde Probanden teil (davon 21 weibliche). Im Rahmen der Studie der galvanisch vestibulären Stimulation wurden an 24 gesunden Probanden (davon 17 weibliche) Messungen durchgeführt. Die Daten eines Probanden des GVS-Teils wurden für die Auswertung aufgrund von Messartefakten verworfen. Zum Zeitpunkt der Studie betrug das Durchschnittsalter der Probanden für die Kalorik 28,4 Jahre und für die GVS 24,5 Jahre. Alle Probanden wurden vor Beginn der Studie sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt. Des Weiteren erfolgte eine detaillierte Erläuterung über den Ablauf der Studie. Jeder Proband musste vor dem Start der Messungen sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben. Zur Durchführung der kalorischen Spülungen durften keine Vorerkrankungen, wie beispielsweise Mittelohrentzündungen, Trommelfellperforationen oder permanente Trommelfelldefekte, bestehen, weshalb vor Beginn der Studie die äußeren Gehörgänge mit Hilfe eines Otoskops inspiziert wurden. Des Weiteren musste für beide Studien eine regelmäßige Einnahme zentral wirksamer Medikamente ausgeschlossen werden. Augen-Make-up und Kontaktlinsen sollten von den Probanden vor Beginn der Messungen nach Möglichkeit entfernt werden.

3.2. Versuchsaufbau Kalorik und galvanisch vestibuläre Stimulation

3.2.1. Nystagmusaufzeichnung per Videookulographie

Zunächst wurde die okuläre Dominanz des jeweiligen Probanden für die Videookulographie (VOG) bestimmt. Die Kamera mit Nachtsichtfunktion (Infrarotmessung) war mit der Software EyeSeeCam an einem Laptop (Apple MacBook) verbunden. Um die Kamera zu kalibrieren, saßen die Probanden aufrecht auf einem Drehstuhl und trugen dabei die Brille mit der befestigten Kamera ohne die später verwendeten Abdeckgläser. Dabei sollten die Probanden im abgedunkelten Raum mit ihren Augen speziellen Lichtpunkten folgen, die auf einer Leinwand direkt vor ihnen projiziert wurden. Nachdem die Kamera kalibriert und die zwei Gläser angebracht waren, wurde die Brille am Kopf fixiert (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8: Proband mit Brille
der Videookulographie**



Abbildung 9: Proband auf Drehstuhl

Zur Erfassung des Nystagmus bei den Probanden der Kalorimetrie wurde die Rückenlehne des Drehstuhles um 60° nach hinten gefahren, um den horizontalen Bogengang in vertikale Position zu bringen (siehe Abbildung 9). Die Probanden sollten nun über einen Zeitraum von 100 Sekunden im abgedunkelten Zimmer geradeaus schauen und nach Möglichkeit wenig blinzeln. Während der Aufzeichnungen wurde das dominante Auge mit einer nicht sichtbaren Infrarotquelle ausgeleuchtet und ein Spiegel leitete das Bild des Auges an die Infrarotkamera weiter (81). Diese erfasste über das Programm EyeSeeCam die Augenbewegungen und berechnete mit Hilfe der gewonnen Daten online die Gradzahl des Spontannystagmus. Auch der Nystagmus während und nach der Kalorik bzw. GVS wurde im weiteren Verlauf mittels der Software EyeSeeCam von der Kamera aufgezeichnet und direkt in Form kalibrierter Graphen ausgewertet. Abbildung 10 stellt hierbei exemplarisch den Verlauf der Graphen eines Probanden der Kalorik dar. Die warmen Spülungen sind als rote und die kalten Spülungen als blaue Graphen dargestellt. Der türkise Graph stellt je nach gewünschter Einstellung eine der Sham-Spülungen oder den Spontannystagmus dar. Während die X-Achse die Zeit in Sekunden angibt, kann an der Y-Achse die horizontale Augenbewegungsgeschwindigkeit in $^\circ/s$ abgelesen werden. Der Startpunkt der jeweiligen Aufnahme zum Zeitpunkt 0 befindet sich in der Mitte aller vier Graphen. Von hier aus erfolgt das Ablesen der Graphen nach links für die Spülungen kalt rechts und warm rechts und nach rechts für die Spülungen warm links und kalt links.

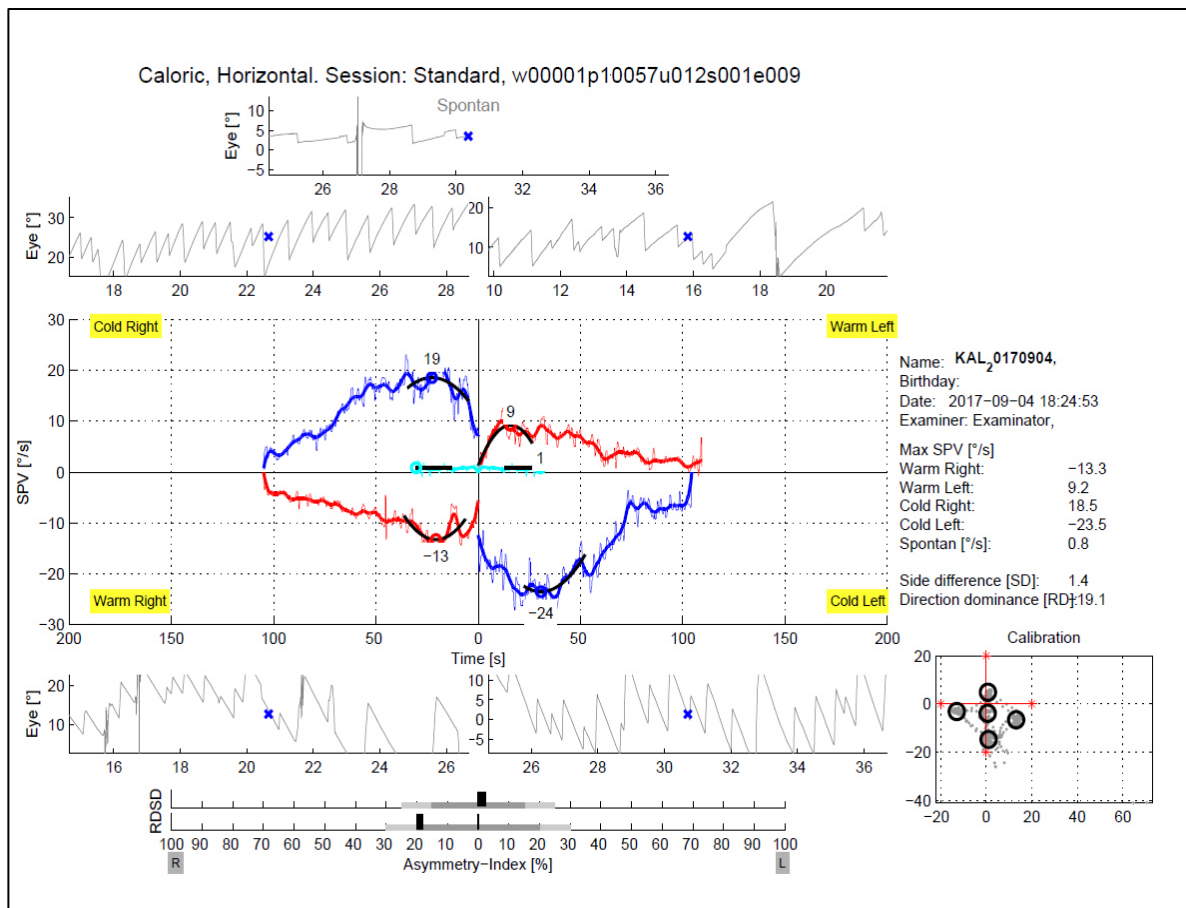


Abbildung 10: Graph (Kalorik) im Programm EyeSeeCam

3.2.2. Technische Vorbereitungen zur Analyse der kardiovaskulären Reizantwort

Sowohl bei der Kalorik als auch der GVS wurde die Raumtemperatur mit dem Infrarotthermometer Raytec Raynger ST gemessen und die Körpertemperatur des jeweiligen Probanden im rechten und linken Ohr mit dem Ohr-Thermometer ThermoScan® 7 von BRAUN überprüft, um mögliche Störfaktoren zu erfassen. Zur Analyse der kardiovaskulären Reizantwort des autonomen Nervensystems wurde der vegetative Turm SUEmpathy100 (Version: SUE1-4.40a Scientific; SUESS Medizin-Technik, Aue, Germany) verwendet. Alle Geräte, die im Folgenden erläutert werden, waren mit dem vegetativen Messturm verbunden. Zur Messung des diastolischen und systolischen Blutdrucks wurde den Probanden eine Blutdruckmanschette, welche mit dem Gerät METRONIK C-06 verbunden war, um den linken Oberarm angelegt sowie drei Klebeelektroden zur Ableitung des EKGs an deren Oberkörper angebracht. Ein Atemsensor zur Erfassung der thorakalen Atembewegungen wurde im oberen Bauchbereich angelegt (siehe Abbildung 11).

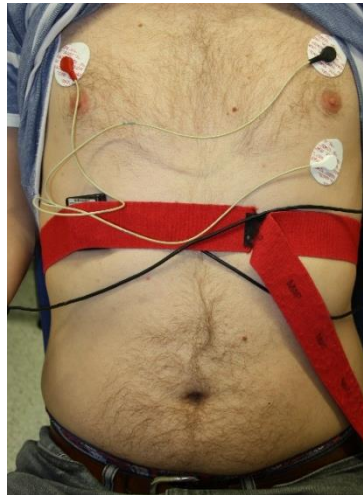


Abbildung 11: Angebrachte Klebeelektroden zur Ableitung des EKGs und Atemsensor mit Bauchgurt

Zwei weitere Klebeelektroden, welche mit dem Gerät SCL Amplifier RLX2000 verbunden waren, wurden an den Mittel- und Zeigefinger der rechten Hand angebracht, um den Hautleitwert (SCL) zu erfassen (siehe Abbildung 12).



Abbildung 12: Gerät SCL Amplifier RLX2000

3.3. Versuchsablauf

Nun wurde die individuelle Antwortstärke des autonomen Nervensystems auf Reize geprüft. Die Messungen für die Kalorik und GVS wurden in die drei Abschnitte Baseline 1, kalorische Spülungen bzw. GVS und Baseline 2 aufgeteilt. Abbildung 13 bietet einen Überblick über den Ablauf der beiden Experimente.

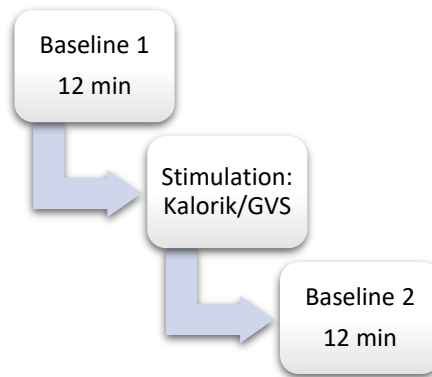


Abbildung 13: Versuchsablauf der Experimente mit Kalorik und GVS

Für Baseline 1 und 2 wurden Blutdruck, EKG, SCL und Atmung im Ruhezustand und unter Ausführung verschiedener Aufgaben gemessen. Zu den Aufgaben zählte die metronomische Atmung (MA6: fünf Sekunden ein- und fünf Sekunden ausatmen), das unvorbereitete Singen (Belastung 1) und das Drücken eines Tennisballes (Belastung 2) (siehe Abbildung 14).

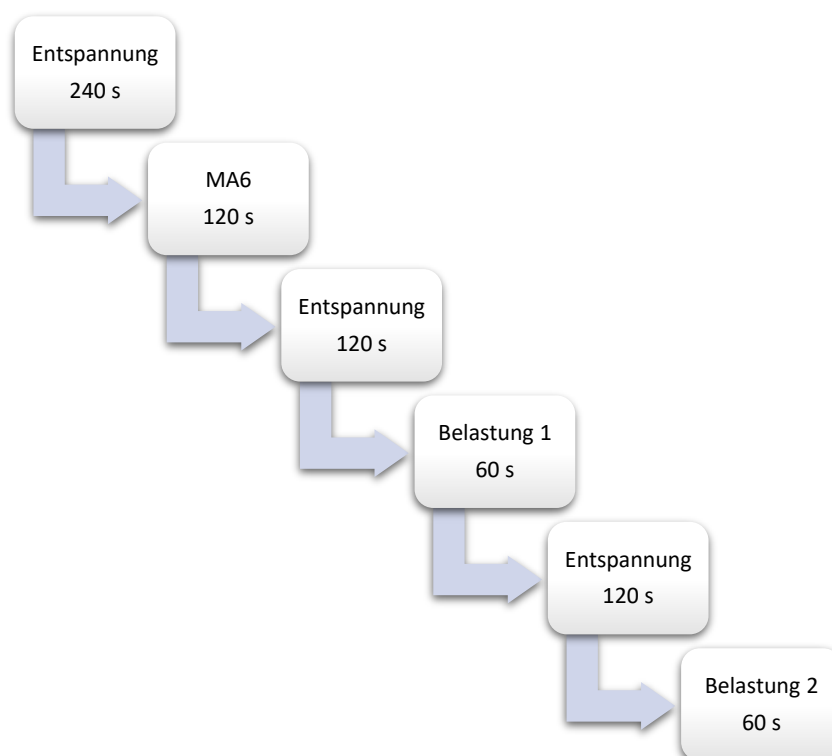


Abbildung 14: Versuchsablauf innerhalb der Baseline

Die MA6 sollte von den Probanden durchgeführt werden, um Vergleichswerte mit einer Aktivierung des Parasympathikus vorliegen zu haben. Aufgrund der Stresssituationen, ausgelöst durch das Singen oder Drücken des Balles, erfolgte eine Aktivierung des Sympathikus, wodurch ebenfalls Bezugswerte für eine derartige Aktivierung ausgewertet werden konnten.

3.3.1. Kalorik

Die kalorischen Spülungen wurden mit dem Gerät ATMOS Variotherm plus (Hersteller: ATMOS MedizinTechnik GmbH & Co. KG, Lenzkirch, Germany) durchgeführt (siehe Abbildung 15). Die Fließgeschwindigkeit des Wassers betrug hierbei 4,17 ml/Sekunde. Dies ergab bei einer Spülung von 30 Sekunden eine Wassermenge von insgesamt 125,1 ml. Die kalorischen Spülungen wurden dabei mit 20 °C, 37 °C und 44 °C kalten bzw. warmen Wasser durchgeführt.



Abbildung 15: Gerät ATMOS Variotherm plus

Nach einer Ruhemessung von 120 Sekunden (Entspannung) erfolgte die jeweils 30 Sekunden lange Spülung. Zehn Sekunden vor der kalorischen Spülung wurde diese den Probanden ohne Angabe der Temperatur angekündigt. Nach Abschluss der Spülung erfolgte der Zeitabschnitt der Erholung (siehe Abbildung 16). Dieser gesamte Block wurde insgesamt sechs Mal

wiederholt, wobei auf jeder Seite drei Spülungen mit den oben genannten Temperaturen in einer randomisierten Reihenfolge durchgeführt wurden.

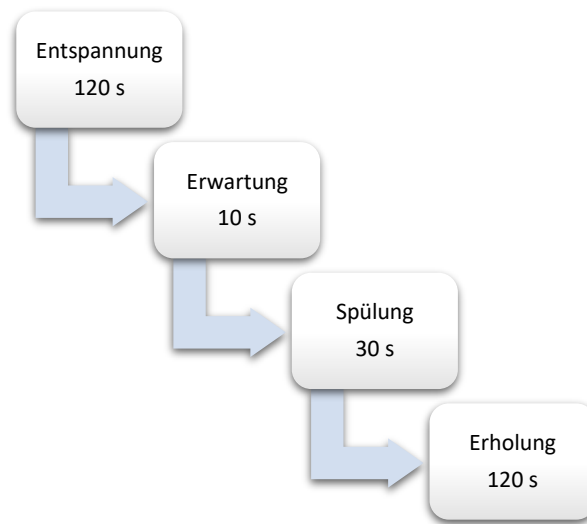


Abbildung 16: Versuchsablauf innerhalb der Kalorik

Nach der Beendigung der jeweiligen Spülung sollten die Fragen aus dem Fragebogen „Symptome unter galvanisch vestibulärer Stimulation“ von den Probanden beantwortet werden. Nachdem alle sechs Spülungen durchgeführt waren, erfolgte nun, wie oben bereits beschrieben, die Messung der Baseline 2.

3.3.2. Galvanisch vestibuläre Stimulation

Bei dem GVS-Experiment wurde der Bereich hinter den Ohren und die dorsalen Seiten der Ohrmuscheln der Probanden zunächst mit einer Creme mit dem Wirkstoff Lidocain behandelt, um mögliche Schmerzen bei der elektrischen Reizung durch die Elektroden zu mindern (82). Die Einwirkzeit der Creme mit Lidocain sollte 30 Minuten betragen. Daraufhin wurde den Probanden des GVS-Experimentes jeweils eine Elektrode (Anode und Kathode) des GVS-Stimulators hinter jedem Ohr auf Höhe des Mastoids mit Kontaktgel angebracht und mit Heftpflastern fixiert (siehe Abbildung 17). Der GVS-Stimulator (siehe Abbildung 18) wurde über einen Laptop mit Hilfe der MATLAB-Software gesteuert und die Stimulation erfolgte dabei über einen Rampenstimulus.



Abbildung 17: Elektrode am linken Mastoid



Abbildung 18: Stimulator

Nachdem bei der GVS zunächst eine Ruhemessung (Entspannung) erfolgte, wurde den Probanden die Stimulation angekündigt. Bei der GVS konnten insgesamt vier verschiedene Reize durchgeführt werden, weshalb folgende Kombinationen möglich waren:

Reiz rechts: 3,5 mA (überschwellig)

Reiz links: 3,5 mA (überschwellig)

Reiz rechts: 0,75 mA (schwellennah)

Reiz links: 0,75 mA (schwellennah)

Nach der Durchführung der GVS von 30 Sekunden erfolgte ein Abschnitt der Erholung (siehe Abbildung 19). Bei den ersten vier Probanden wurde im ersten Durchlauf jeder der vier Reize dreimal wiederholt und im zweiten Durchlauf erfolgten jeweils zwei Wiederholungen. Bei weiteren 20 Probanden erfolgten drei und dann zwei Wiederholungen auf der linken oder rechten Seite. Während der Stimulationen wurden die Werte für Blutdruck, EKG, SCL und Atmung weiter aufgezeichnet und auch bei diesem Experiment wurden die Probanden nach jedem Durchlauf der Stimulationen gebeten, den Fragebogen „Symptome unter galvanisch vestibulärer Stimulation“ zu beantworten. Nach der Durchführung aller Reize erfolgte die Messung der Baseline 2.

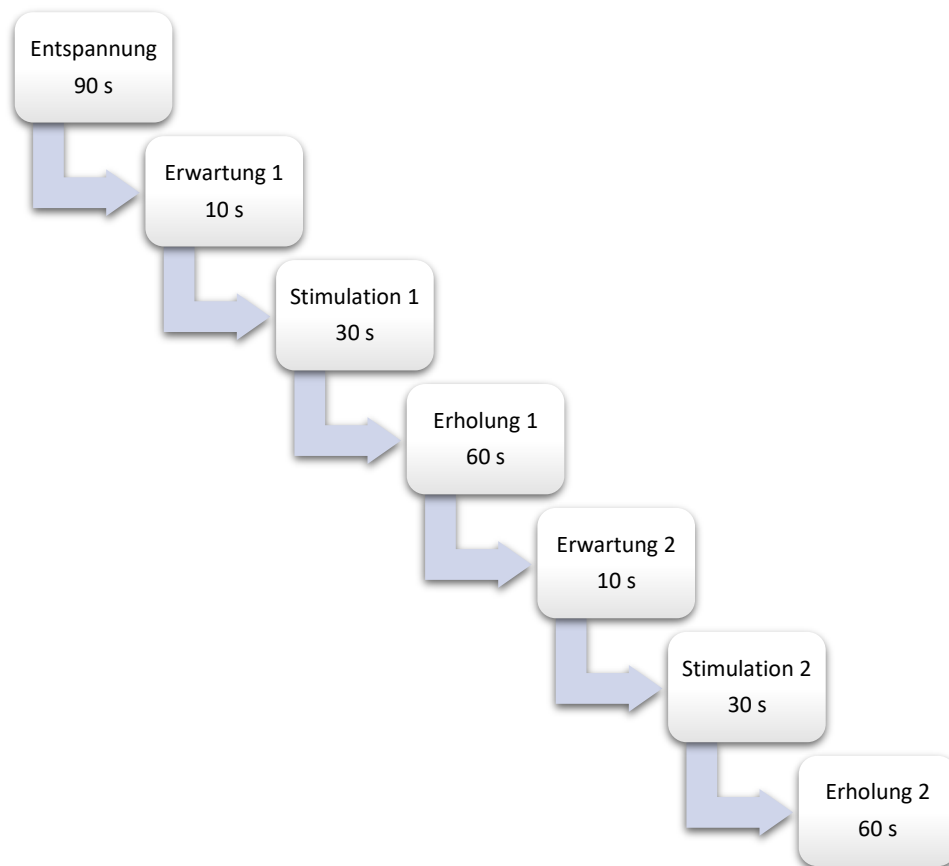


Abbildung 19: Versuchsablauf innerhalb der GVS mit zwei Wiederholungen

3.4. Fragebögen

Nach den beschriebenen Messungen der Kalorik und GVS wurden jedem Probanden mehrere Fragebögen zur Beantwortung ausgehändigt:

- Liebowitz-Skala
- SAS
- MSSQ
- GPAQ
- COMPASS-31
- Edinburgh Handedness Inventory
- Symptome unter galvanisch vestibulärer Stimulation

3.4.1. Liebowitz-Skala

Die „Liebowitz-Skala“ wurde 1987 von M. R. Liebowitz entwickelt und dient zur Beurteilung der Schwere einer sozialen Phobie. Hierbei wird die Stärke von Angst- und Vermeidungsverhalten in 24 verschiedenen Situationen durch Selbsteinschätzung beurteilt. Der Fragebogen ist demnach in die zwei Subskalen Angst (keine=0, gering=1, mäßig=2, stark=3) und Vermeidung (nie=0, selten=1, häufig=2, fast immer=3) unterteilt (83-85). Mit Hilfe dieses Fragebogens sollte untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Schwere einer sozialen Phobie und der Stärke der autonomen Reizantwort, ausgelöst durch die Kalorik, gab.

3.4.2. Self-Rating Anxiety Scale

Während das strukturierte klinische Interview weiterhin der Goldstandard für die Diagnose von psychischen Störungen ist, können Fragebögen unterstützend eingesetzt werden (86). So hat W. W. K. Zung die weitverbreitete „SAS“ entwickelt, die im Bereich Depression und Angst eingesetzt wird (87). Der Fragebogen SAS besteht aus insgesamt 20 Fragen, die von 1 (nie oder selten) bis 4 (meistens oder immer) beantwortet werden können. Die Fragen beziehen sich sowohl auf affektive als auch somatische Störungen. Dabei drücken 15 Fragen eine negative (z.B. „Ich fürchte mich ohne jeden Grund“) und fünf Fragen eine positive (z.B. „Ich kann frei ein- und ausatmen“) Erfahrung aus (87). Somit sollte anhand des SAS untersucht werden, ob Probanden, die hierbei höhere Werte erreichten, auch bei der Kalorik eine etwaige ausgeprägtere autonome Reizantwort zeigten.

3.4.3. Motion Sickness Susceptibility Questionnaire

Der Fragebogen „MSSQ“ erfasst, wie häufig eine Person in bestimmten Transportmöglichkeiten (Autos, Linienbusse, Reisebusse, kleine Boote, Schiffe, Flugzeuge, Züge) im letzten Jahr mitgefahren ist und ob dabei bzw. jemals Krankheitsgefühle oder Erbrechen aufgetreten sind. Ebenso soll angegeben werden, ob eine der Fortbewegungsmittel aufgrund von Reiseübelkeit vermieden werden würde. Zusätzlich soll eine eigene Einschätzung hinsichtlich der individuellen Anfälligkeit erfolgen (88-90). Die Korrelation der Ergebnisse des MSSQ und der Kalorik sollte dabei zeigen, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen einer Anfälligkeit für Reiseübelkeit und einer etwaigen stärker ausgeprägten autonomen Reizantwort der Probanden gab.

3.4.4. Global Physical Activity Questionnaire

Der Fragebogen „GPAQ“ wurde bereits vor zehn Jahren von der WHO entwickelt. Dabei wird das körperliche Aktivitätsniveau von Bevölkerungsgruppen mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens analysiert. Somit besteht die Möglichkeit, körperliche Inaktivität als wichtigen Risikofaktor für nicht übertragbare Krankheiten (Noncommunicable Diseases=NCDs), wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ischämische Schlaganfälle, Typ-2-Diabetes sowie Darm- und Brustkrebs, länderübergreifend zu überwachen. Der GPAQ umfasst mehrere Komponenten der körperlichen Aktivität, wie Intensität, Dauer sowie Häufigkeit, und bewertet dabei drei verschiedene Bereiche, in denen körperliche Aktivität ausgeübt werden kann (berufliche körperliche Aktivität, körperliche Aktivität bei der Fortbewegung und körperliche Aktivität während der Freizeit) (91). Mit Hilfe des GPAQ sollte die Frage beantwortet werden, ob das körperliche Aktivitätsniveau und somit die individuelle Fitness der Probanden die mögliche autonome Reizantwort, ausgelöst durch die Kalorik, beeinflusst.

3.4.5. Composite Autonomic Symptom Score -31

Der Fragebogen „COMPASS-31“ basiert auf dem ursprünglich 169 Fragen umfassenden „Autonomic Symptom Profile“ (ASP) und wendet einen stark vereinfachten Bewertungslogarithmus zur Beurteilung autonomer Symptome an. Der Fragebogen COMPASS-31 eignet sich hierbei für den breiten Einsatz in der Forschung und Praxis und liefert für die Schwere autonomer Symptome klinisch relevante Werte (92, 93). Somit wurde dieser bereits als nützliche Hilfe zur Beurteilung von autonomen Dysfunktionen bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen, wie Multipler Sklerose, Polyneuropathie und Fibromyalgie, verwendet (94). Der Fragebogen besteht aus 31 verschiedenen Fragen zur Selbstbewertung in den sechs Bereichen der autonomen Funktion, wie orthostatische Intoleranz, Vasomotorik, Sekretmotorik, Magen-Darm-Trakt, Blase und Pupillomotorik. Die Werte aus allen sechs Domänen ergeben einen Gesamtwert von 0-100. Dementsprechend deuten höhere Werte auf schwerwiegendere autonome Symptome hin (92, 94). Die Auswertung des Fragebogens im Zusammenhang mit der etwaigen autonomen Reizantwort, hervorgerufen durch die Kalorik, sollte zeigen, ob Probanden mit einer möglichen autonomen Dysfunktion auch im Hinblick auf die vegetativen Werte während der Kalorik stärker reagierten.

3.4.6. Edinburgh Handedness Inventory

Der Fragebogen „Edinburgh Handedness Inventory“ wurde 1971 von R.C. Oldfield veröffentlicht und dient zur Bestimmung der Händigkeit. So soll mit Hilfe alltäglicher Aktivitäten angegeben werden, mit welcher Hand diese bevorzugt durchgeführt werden. Nach der erfolgten Auswertung konnte demnach die Händigkeit der Probanden bestimmt werden (95).

3.4.7. Symptome unter galvanisch vestibulärer Stimulation

Der Fragebogen „Symptome unter galvanisch vestibulärer Stimulation“, der sowohl für die GVS als auch die Kalorik verwendet werden kann, wurde von der Arbeitsgruppe um Prof. zu Eulenburg erstellt und besteht aus insgesamt acht verschiedenen Fragen. Hierbei wird bei den Fragen eins bis sieben auf das etwaige auftretende Bewegungsgefühl während einer vestibulären Stimulation näher eingegangen. Frage acht bezieht sich auf Nebenwirkungen, die während der GVS bzw. Kalorik auftreten können (Schmerzen, metallischer Geschmack, Speichelfluss, Lichtblitze). Die Verwendung des Fragebogens diente in der vorliegenden Studie unter anderem zur Analyse möglicher Seitendifferenzen im Schmerzempfinden der Probanden während der Kalorik auf der rechten und linken Kopfseite. Des Weiteren sollte analysiert werden, ob das Empfinden eines stärkeren Bewegungsgefühls im direkten Zusammenhang mit einer ausgeprägteren autonomen Reizantwort der Probanden stand.

3.5. Auswahl der Parameter zur Analyse der autonomen Reizantwort

Für die weitere statistische Auswertung wurden spezielle Parameter ausgewählt, die auf parasympathische und/ oder sympathische Veränderungen sensitiv reagieren und somit Aktivierungen des autonomen Nervensystems anzeigen können. Tabelle 1 soll einen Überblick über die ausgewählten Parameter geben.

Parameter	Messeinheit	Definition	Aktivität als Teil des autonomen Nervensystems	Anmerkungen
Herzfrequenz (HF)	[min ⁻¹]	Anzahl der Herzschläge pro Minute	Sympathikus und Parasympathikus	Zunahme oder Abnahme je nach sympathischer oder parasympathischer Dominanz
Root Mean Square of Successive Differences (RMSSD)	[ms]	Die Quadratwurzel des Mittelwertes aller Differenzen benachbarter RR-Intervalle zum Quadrat	Parasympathikus	Indikator für die Kurzzeitvariabilität: Es wird die Unterschiedlichkeit aufeinanderfolgender RR-Intervalle verrechnet, Änderung der HF von Herzschlag zu Herzschlag
High Frequency	[ms ²]	Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,15-0,4 Hz	Parasympathikus	Indikator für parasympathische kardiale Aktivität
Low Frequency (LF)	[ms ²]	Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,04-0,15 Hz	Sympathikus und Parasympathikus, Anteil des Sympathikus überwiegt	Frequenzbereiche des Barorezeptorenreflexes, zur Vermittlung der Blutdruckanpassungsreaktionen
Very Low Frequency (VLF)	[ms ²]	Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,003-0,04 Hz	Sympathikus	Beurteilung nur bei Langzeit-EKG-Messungen möglich

LF/High Frequency	Keine Einheit	Gesamtleistung oder Gesamtspektrum; entspricht Energiedichte im Spektrum von 0,003 -0,4 Hz	keine klare Zuordnung	Gesamtvariabilität, Verhältnis von niederfrequenten Sympathikus- zu hochfrequenten Vagusimpulsen
Hautleitwert (SCL)	[μ mho]	Kehrwert des Hautwiderstandes, der die elektrische Leitfähigkeit der Haut angibt	Sympathikus	Erhöhte Schweißproduktion durch Aktivierung des Sympathikus führt zu einer Änderung des elektrischen Widerstands der Haut

Tabelle 1: Parameter zur Analyse der autonomen Reizantwort (37, 96-102)

3.6. Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics Version 25 für Microsoft Windows. Fehlende Daten oder Messfehler wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, wodurch sich mitunter wechselnde Stichprobenumfänge ergaben. In der vorliegenden Dissertation liegen grundsätzlich normalverteilte parametrische Daten vor. Dies ergab die Prüfung auf Normalverteilung nach Kolmogorov und Smirnov. Für die Mittelwertvergleiche wurde der verbundene T-Test verwendet. Die Überprüfung auf korrelierte Ergebnisse erfolgte mit der Korrelationsmethode nach Pearson und bei ordinalen Daten mit Hilfe der Spearman-Korrelation. Gruppenvergleiche wurden mit Hilfe der einfaktoriellen ANOVA durchgeführt und zur Bestimmung der Sphärizität diente der Mauchly-Test. Als Korrekturverfahren wurde hierbei die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt. Ein $p\text{-Wert} \leq 0,05$ stellte die angewandte Schwelle für das Signifikanzniveau dar.

4. Ergebnisse

4.1. Kalorik

4.1.1. Korrelation von Raum- und Körpertemperatur mit Nystagmus

Zwischen der Raumtemperatur und dem maximalen Nystagmus als Antwort auf die warme kalorische Spülung konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Auch die Korrelation zwischen der Körpertemperatur und dem maximalen Nystagmus zeigte kein signifikantes Ergebnis. Die Varianz der Raum- und Körpertemperatur verursachte demnach keine Veränderung der vestibulären Antwort (maximaler Nystagmus) bei den Probanden.

4.1.2. Lateralitätseffekte

Bei der statistischen Analyse konnten bei der HF keine signifikanten Unterschiede zwischen der kalten bzw. warmen Kalorik auf der linken und rechten Seite zu den Zeitpunkten Entspannung und Spülung nachgewiesen werden. Der maximale Nystagmus und das Empfinden der Probanden während der Kalorimetrien unterschieden sich ebenfalls statistisch nicht zwischen den beiden Seiten. Demnach konnte ein Vergleich der rechten und linken auralen Stimulation vernachlässigt werden. Die Analysen erfolgten im Weiteren ausschließlich für die rechtsseitige Stimulation.

4.1.3. Vergleich der Kalorimetrien

Bei dem Vergleich der Mittelwerte der HF der verschiedenen Kalorimetrien (Kalorik warm: $MW=69,1 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 12,0 \text{ min}^{-1}$; Kalorik kalt: $MW=69,2 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 13,0 \text{ min}^{-1}$; Kalorik sham: $MW=66,9 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 11,0 \text{ min}^{-1}$) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der kalten und der Sham-Spülung ($MW_{\text{Diff}}=2,3 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 5,8 \text{ min}^{-1}$; $p=0,02$). Der Mittelwertvergleich der HF zwischen der warmen und der Sham-Spülung war ebenfalls signifikant ($MW_{\text{Diff}}=2,1 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 4,9 \text{ min}^{-1}$; $p=0,01$). Der Mittelwert der HF während der kalten und warmen Spülung lag demnach signifikant über dem Mittelwert der HF der Sham-Spülung. Zwischen der kalten und warmen Spülung konnte dahingegen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

4.1.4. Vergleich der Herzfrequenzen vor und während der Kalorimetrien

Zwischen den Mittelwerten der HF (siehe Tabelle 2) zum Zeitpunkt der Entspannung und der kalten Spülung ergab sich ein signifikanter Unterschied ($MW_{Diff}=2,0 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 6,2 \text{ min}^{-1}$; $p=0,05$). Bei demselben Vergleich mit der Sham-Spülung konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($MW_{Diff}=2,8 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 4,6 \text{ min}^{-1}$; $p=0,00$). Der Vergleich der Mittelwerte der HF zwischen der Entspannung und der warmen Spülung zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied. Bei allen Mittelwerten der HF konnte jedoch ein Absinken vom Zeitpunkt der Entspannung bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Spülung nachgewiesen werden. Tabelle 2 gibt die Mittelwerte der HF der verschiedenen Kalorimetrien (warm, kalt und sham) zum Zeitpunkt der Entspannung und der Spülung an.

	Entspannung MW \pm SD (min^{-1})	Spülung MW \pm SD (min^{-1})
Warm	70,4 \pm 11,2	69,1 \pm 12,0
Kalt	71,2 \pm 11,2	69,2 \pm 13,0
Sham	69,7 \pm 11,0	66,9 \pm 11,0

Tabelle 2: Mittelwerte der HF vor und während der Spülungen in min^{-1}

4.1.5. Vergleich von Baseline und Kalorik

4.1.5.1. Zeitpunkt Entspannung

Der Vergleich zwischen den Mittelwerten von HF, RMSSD und SCL während der Baseline 1 und der Kalorimetrien jeweils zum Zeitpunkt der Entspannung ergab keinen signifikanten Unterschied und infolgedessen kann davon ausgegangen werden, dass die weiteren Vergleiche und möglichen Unterschiede für die Werte während der Baseline 1 echt und nicht auf eine andersartige Baseline zurückzuführen sind.

4.1.5.2. Hautleitwert

Der Vergleich der Mittelwerte des SCL von Baseline 1 zum Zeitpunkt der Entspannung und der Kalorimetrien zeigte während allen drei Spülungen einen Anstieg und somit einen Effekt in die gleiche Richtung. Der Mittelwertvergleich mit der kalten Spülung ergab hierbei einen

signifikanten Unterschied ($MW_{\text{Diff}}=-3,2 \mu\text{mho}$; $SD\pm 8,6 \mu\text{mho}$; $p=0,03$). Der identische Mittelwertvergleich mit der warmen Spülung zeigte ein grenzwertig nicht signifikantes Ergebnis ($MW_{\text{Diff}}=-2,8 \mu\text{mho}$; $SD\pm 8,8 \mu\text{mho}$; $p=0,06$). Der Mittelwertvergleich des SCL zum Zeitpunkt der Entspannung (Baseline 1) und der Sham-Spülung ergab hingegen keinen signifikanten Unterschied ($MW_{\text{Diff}}=-2,0 \mu\text{mho}$; $SD\pm 8,8 \mu\text{mho}$; $p=0,17$). Der Anstieg des Hautleitwertes bei allen vestibulär relevanten Kalorimetrien deutete demnach auf eine sympathische Aktivierung und eine erfolgreiche Belastung hin. Hiervon ausgehend zeigte die kalte Spülung den größten Effekt auf das autonome Nervensystem, sodass im Folgenden diese Spülung näher betrachtet wurde.

4.1.5.3. Zeitpunkt metronomische Atmung und Belastung

4.1.5.3.1. Herzfrequenz

Es zeigte sich bei dem Vergleich der Mittelwerte der HF während der Baseline 1 zum Zeitpunkt der metronomischen Atmung ($MW=71,8 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 11,0 \text{ min}^{-1}$) und der kalten kalorischen Spülung ($MW=69,2 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 13,0 \text{ min}^{-1}$) ein signifikanter Unterschied ($MW_{\text{Diff}}=2,6 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 7,4 \text{ min}^{-1}$; $p=0,03$). Der Mittelwert der HF während der metronomischen Atmung lag somit signifikant über dem Mittelwert der HF während der kalten Spülung. Der Vergleich der Mittelwerte der HF während der Baseline 1 zum Zeitpunkt der Belastung 1 ($MW=82,2 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 11,5 \text{ min}^{-1}$) und der kalten Spülung ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($MW_{\text{Diff}}=13,0 \text{ min}^{-1}$; $SD\pm 11,8 \text{ min}^{-1}$; $p=0,00$). Das Singen bei Belastung 1 führte demnach im Vergleich zur kalten Spülung zu einem höheren Mittelwert der HF.

4.1.5.3.2. Root Mean Square of Successive Differences

Der Vergleich der Mittelwerte von RMSSD während der Baseline 1 zum Zeitpunkt der metronomischen Atmung ($MW=59,6 \text{ ms}$; $SD\pm 33,3 \text{ ms}$) mit der Kalorik zum Zeitpunkt der kalten Spülung ($MW=43,7 \text{ ms}$; $SD\pm 23,7 \text{ ms}$) zeigte einen signifikanten Unterschied ($MW_{\text{Diff}}=15,9 \text{ ms}$; $SD\pm 21,8 \text{ ms}$; $p=0,00$). Der Mittelwert der RMSSD während der metronomischen Atmung lag deutlich über dem Mittelwert der RMSSD zum Zeitpunkt der kalten Kalorik. Dahingegen gab es bei der Gegenüberstellung der Mittelwerte von RMSSD während der Baseline 1 zum Zeitpunkt der Belastung 1 ($MW=41,4 \text{ ms}$; $SD\pm 30,5 \text{ ms}$) mit der kalten kalorischen Spülung keinen signifikanten Unterschied. Der Mittelwert der RMSSD während der Belastung 1 lag jedoch trotzdem unterhalb des Mittelwertes der RMSSD zum Zeitpunkt der kalten Spülung.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Mittelwerte der RMSSD während der metronomischen Atmung und der kalten kalorischen Spülung miteinander signifikant korrelierten ($r^2=0,57$; $p=0,00$). Dies deutet auf eine vagale Bereitschaft der Probanden hin, die die autonome Reizantwort, ausgelöst durch die Kalorik, vorhersagen lässt. Die Korrelation ist in Abbildung 20 graphisch dargestellt.

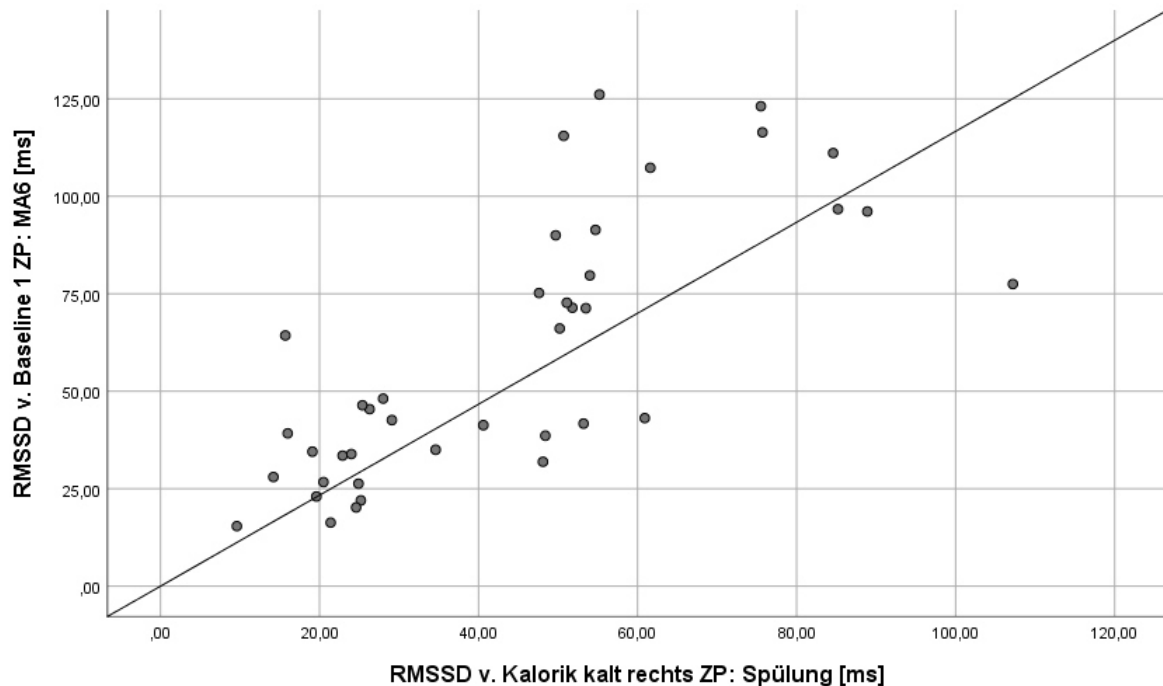


Abbildung 20: Korrelation von metronomischer Atmung und Kaltwasserkalorik

Zwischen den Mittelwerten der RMSSD von Belastung 1 und der kalten kalorischen Spülung konnte dahingegen keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis zeigt, dass sich die Mittelwerte der RMSSD von Belastung 1 und der kalten Kalorik unabhängig voneinander veränderten und somit konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

4.1.6. Fragebögen

Die Korrelation der ausgewerteten Mittelwerte der Fragebögen MSSQ, COMPASS-31, Liebowitz-Skala, SAS, GPAQ und Symptome unter galvanisch vestibulärer Stimulation mit den Parametern HF, LF, High Frequency und RMSSD der kalten kalorischen Spülung ergab keine Signifikanz. Demnach lassen sich alleine mit Hilfe der Fragebögen keine Rückschlüsse oder Vorhersagen auf die Stärke der autonomen Reizantwort ziehen.

4.2. Galvanisch vestibuläre Stimulation

4.2.1. Vergleich der Stimulationen

4.2.1.1. Überschwellige und schwelennahe Stimulationen

Der Mauchly-Test der überschwelligen und schwelennahen GVS (jeweils drei Wiederholungen) ergab in beiden Fällen einen p-Wert von $< 0,05$, wodurch eine Verletzung der Sphärizität vorlag. Greenhouse-Geisser diente daraufhin als Korrekturverfahren und zeigte ein grenzwertig nicht signifikantes Ergebnis bei der überschwelligen GVS ($F=3,95$; $p=0,052$) und ein nicht signifikantes Ergebnis bei der schwelennahen GVS ($F=1,06$; $p=0,33$). Somit konnte bei der schwelennahen GVS kein Unterschied und keine Habituation über die Zeit der jeweils drei Wiederholungen hinweg nachgewiesen werden. Bei der überschwelligen GVS hingegen konnte mit Hilfe der statistischen Auswertung ein Trend zum Habituationsverhalten gezeigt werden. Abbildung 21 (überschwellige GVS) und 22 (schwelennahe GVS) zeigen die Veränderungen der Messwiederholungen.

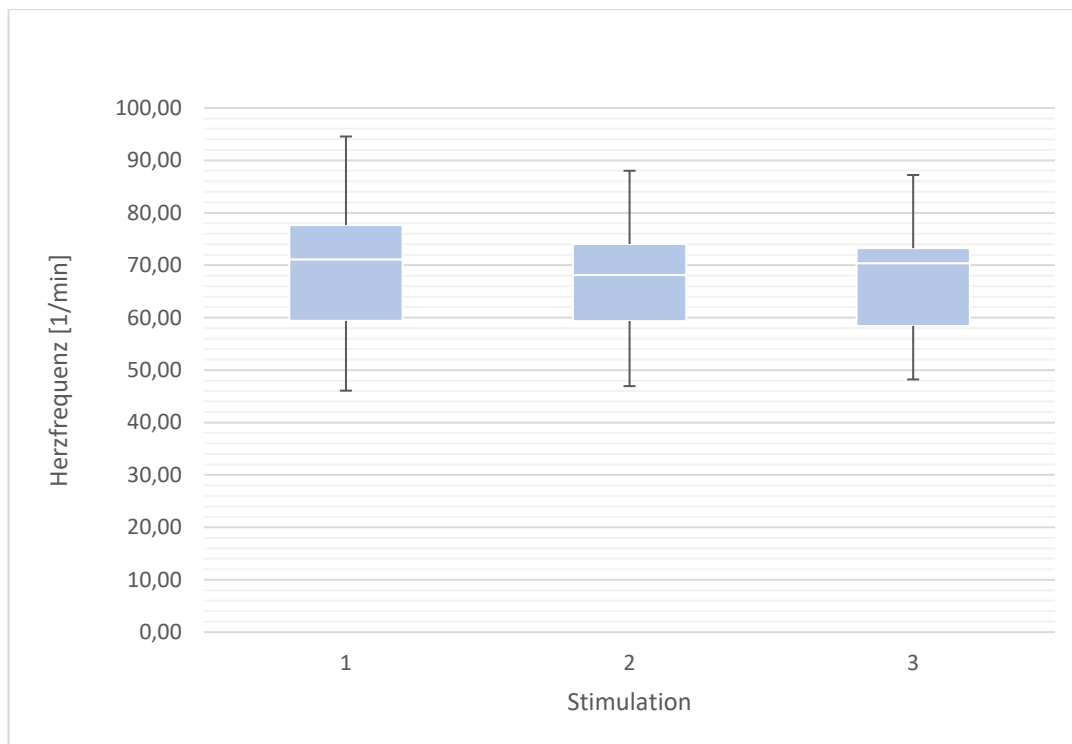


Abbildung 21: Überschwellige GVS

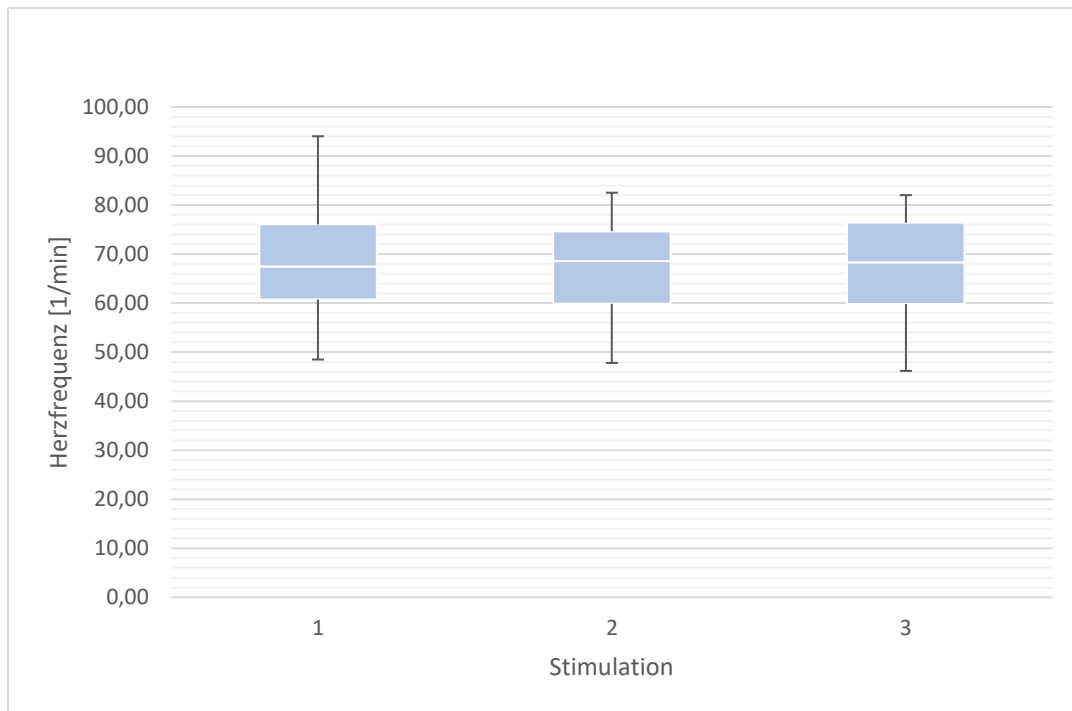


Abbildung 22: Schwellennahe GVS

Die weitere Analyse erfolgte für die Mittelwerte der jeweils ersten Wiederholung (Stimulation 1) der überschwelligen und schwellennahen GVS.

4.2.1.2. Herzfrequenz vor und während der Stimulationen

Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der HF zum Zeitpunkt vor der Stimulation (Entspannung) und der überschwelligen bzw. schwellennahen Stimulation selbst.

4.2.1.3. Parasympathische Parameter

Bei dem Vergleich der Mittelwerte der parasympathischen Parameter HF, RMSSD und High Frequency zwischen der überschwelligen und der schwellennahen Stimulation konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

4.2.1.4. Hautleitwert als sympathischer Parameter

Bei der überschwelligen Stimulation (MW=27,5 μ mho; SD \pm 18,0 μ mho) war der Mittelwert des Hautleitwertes signifikant höher als bei der schwellennahen Stimulation (MW=23,2 μ mho; SD \pm 17,5 μ mho) (MW_{Diff}=4,3 μ mho; SD \pm 5,1 μ mho; p=0,00).

Der Hautleitwert ist von der Baseline 1 zum Zeitpunkt der Entspannung ($MW=21,3 \mu mho$; $SD\pm 16,8 \mu mho$) im Vergleich zu der überschwelligen Stimulation ($MW=28,1 \mu mho$; $SD\pm 18,2 \mu mho$) signifikant angestiegen ($MW_{Diff}=-6,8 \mu mho$; $SD\pm 5,2 \mu mho$; $p=0,00$). Derselbe Vergleich mit der schwelennahen Stimulation ($MW=23,9 \mu mho$; $SD\pm 17,6 \mu mho$) zeigte ebenfalls einen signifikanten Anstieg ($MW_{Diff}=-2,6 \mu mho$; $SD\pm 4,7 \mu mho$; $p=0,02$).

4.2.2. Vergleich von Baseline und Galvanik

4.2.2.1. Zeitpunkt Entspannung

Der Vergleich zwischen den Mittelwerten der RMSSD von Baseline 1 und der überschwelligen bzw. schwelennahen GVS jeweils zum Zeitpunkt der Entspannung ergab keinen signifikanten Unterschied und infolgedessen konnte davon ausgegangen werden, dass die weiteren Vergleiche und möglichen Unterschiede für die Werte während der Baseline 1 echt und nicht auf eine andersartige Baseline zurückzuführen sind.

4.2.2.2. Root Mean Square of Successive Differences

Der RMSSD während der Baseline 1 zum Zeitpunkt der MA6 korrelierte signifikant mit dem RMSSD der schwelennahen ($r^2=0,35$; $p=0,00$), nicht aber mit dem der überschwelligen Stimulation. Somit veränderte sich der parasympathische Wert RMSSD während der MA6 gleichgerichtet mit dem RMSSD zum Zeitpunkt der schwelennahen Stimulation, jedoch unabhängig zu dem RMSSD der überschwelligen Stimulation. Diese Korrelation deutet auf eine parasympathische Aktivierung, ausgelöst durch die schwelennahe Stimulation, hin.

5. Diskussion

5.1. Kalorik

5.1.1. Kalorik als Auslöser einer autonomen Aktivierung

In der vorliegenden Studie konnte mit Hilfe der vestibulär aktivierenden Spülungen (kalt>warm), nicht aber durch die eutherme Kalorik, ein relevanter Anstieg des Hautleitwertes und somit eine Aktivierung des Sympathikus nachgewiesen werden. Diese Aktivierung kann jedoch nicht auf eine sympathische Innervation im Bereich des äußeren Gehörgangs zurückgeführt werden, da diese neuroanatomisch nicht existiert. So muss die sympathische Aktivierung auf eine andere Ursache zurückgeführt werden. Zum einen befanden sich die Probanden in einer für sie ungewohnten oder gar stressigen Situation, was der Auslöser für eine sympathische Aktivierung sein kann. Diese mögliche Ursache ist jedoch fraglich, da die von den meisten Probanden angegebene vestibuläre Symptomatik, wie Schwindel und Unwohlsein bis hin zur Übelkeit, am ehesten einer vagalen Aktivierung entspricht (3, 80). Zum anderen kann die vestibuläre Stimulation selbst der Auslöser einer sympathischen Aktivierung sein, welche auf die Vernetzung des autonomen Nervensystems mit dem vestibulären System auf Hirnstammebene zurückgeführt werden kann (2). Die vegetativen Zentren der Medulla oblongata, die zur Kontrolle von sympathischen Efferenzen dienen, spielen hierbei eine zentrale Rolle (2, 31). Die Medulla oblongata kann hierbei über drei verschiedene Pfade (siehe oben) sowohl indirekt als auch direkt Informationen von den Nuclei vestibularis erhalten und Einfluss auf das sympathische Nervensystem nehmen (1, 31). Trotz der nachweisbaren sympathischen Aktivierung fiel die HF jedoch bei allen kalorischen Spülungen im Mittel ab (siehe Tabelle 2). Ein Abfall der HF kann am ehesten auf eine vagale Stimulation zurückgeführt werden, womit dieser Vergleich erste Hinweise für eine parasympathische Aktivierung liefert (23). Des Weiteren zeigen die Ergebnisse, dass die kalte Spülung im Gegensatz zur warmen Spülung einen signifikanten Abfall des Mittelwertes der HF und somit eine stärkere vagale Aktivierung auslöste. Hierbei kann jedoch die Wahl der verwendeten Temperaturen der Spülungen eine Rolle spielen, da die Differenz zwischen der durchschnittlichen Körpertemperatur der Probanden von 37,0 °C und der kalten Spülung (20 °C) größer war als zwischen der durchschnittlichen Körpertemperatur von 37,0 °C und der warmen Spülung (44 °C). Diese höhere Temperaturdifferenz kann die Ursache für die stärkere vagale Reizantwort sein. Die Spülung stellte demnach trotz einer niedrigen Temperatur von 20 °C keinen Inhibitor für den R. auricularis dar. So wird die Sensibilität von Nerven durch einen kurzen Kältereiz erhöht und

erst bei einem langanhaltenden Reiz herabgesetzt. Aufgrund der Spüldauer von nur 30 Sekunden erhöhte sich somit kurzzeitig die Erregbarkeit der vagale Hautafferenz. Für eine verminderte Erregbarkeit des R. auricularis müsste über einen längeren Zeitabschnitt als 30 Sekunden mit kälterem Wasser gespült werden (103-105). Auch bei der Sham-Spülung kam es zu einem signifikanten Abfall der HF, während der Hautleitwert jedoch nicht signifikant anstieg und somit keine relevante sympathische Aktivierung erfolgte. Da die Sham-Spülung keinen vestibulären Effekt für die Probanden hatte, kam es zu keiner relevanten sympathischen Aktivierung auf Hirnstammebene. Hinzu kommt, dass die Sham-Spülung im Gegensatz zur kalten und warmen Spülung einen deutlich kleineren Stressfaktor darstellte. Das stärkere Sinken des Mittelwertes der HF im Unterschied zu diesen Spülungen kann somit am ehesten auf die Kombination aus einer Aktivierung des Parasympathikus durch eine periphere Stimulation des Vagusnervs im Gehörgang und einer fehlenden sympathischen Aktivierung zurückgeführt werden. Zusammenfassend kann man konstatieren, dass die vestibulär aktivierenden Kalt- und Warmspülungen beide Akteure des autonomen Nervensystems, Sympathikus und Parasympathikus, aktivierten. Die peripher-vagale Stimulation des Gehörgangs als Nebenwirkung der Kalorik schien dabei größere autonome Effekte zu produzieren, wenn man die effektive Herzfrequenzänderung als Maß heranzieht.

Der signifikant höhere Mittelwert der HF während der metronomischen Atmung im Gegensatz zu dem Mittelwert der HF während der kalten kalorischen Spülung deutet ebenfalls auf eine parasympathische Aktivierung, ausgelöst durch die Kalorik, hin. Die Unterschiede bei dem Wahlparameter RMSSD lassen sich darauf zurückführen, dass die MA6 einen bekannten Auslöser für einen sehr starken vagalen Reiz darstellt (106, 107). Demnach zeigen sich signifikante Unterschiede, obwohl sich die Ergebnisse gleichgerichtet veränderten. Diese gleichgerichtete Veränderung des parasympathischen Parameters RMSSD während der metronomischen Atmung und der kalten Spülung konnte anhand der signifikanten Korrelation nachgewiesen werden und zeigt den eindeutigen Zusammenhang zwischen der Kaltwasserkalorik und einer vagalen Aktivierung (siehe Abbildung 20).

Der signifikante Unterschied des Mittelwertes der HF zwischen Belastung 1 und der Spülung kalt rechts ist dahingegen sehr kritisch zu hinterfragen. Der Mittelwert der HF bei Belastung 1 lag so hoch, dass sich dieser von allen anderen Parametern bereits stark unterschied, sodass die Aussagekraft dieses Ergebnisses im Vergleich zu den weiteren Messresultaten als gering zu erachten ist. Scheinbar führte das Singen (Belastung 1) zu einer überdurchschnittlichen und außergewöhnlichen Stresssituation bei allen Probanden, die nicht mit einer vergleichsweise

stressarmen vestibulären Stimulation verglichen werden kann. Zudem kann aber auch die vagale Aktivierung während der Kalorik teilweise der Grund für den signifikanten Unterschied sein, da sie der sympathischen Stimulation entgegen wirkte und diese somit limitierte. Des Weiteren konnte für den RMSSD während der Belastung 1 und der Kaltwasserkalorik keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse zeigen insgesamt sehr deutlich, dass die kalorischen Spülungen eine Aktivierung des autonomen Nervensystems darstellten. Dies deutet darauf hin, dass mit Hilfe der Kalorik eine direkte Stimulation des R. auricularis als Ast des N. vagus durch den engen Kontakt mit dem Wasser im äußeren Gehörgang stattgefunden hat (79).

Eine klinische Studie im Bereich der autonomen Aktivierung durch vestibuläre Stimulation führten Costa et al. durch und wollten hierbei mit Hilfe von kalorisch vestibulären Stimulationen eine Veränderung der sympathischen Nervenaktivität an insgesamt fünf gesunden Probanden nachweisen. Ihre Ergebnisse zeigten jedoch keine Veränderung des autonomen Nervensystems, wobei die als gering zu betrachtende Probandenzahl bei dieser Studie sehr kritisch hinterfragt werden muss (3). La Marca et al. hingegen konnten bei ihrer Studie analog zu den hier vorliegenden Ergebnissen eine vagale Aktivierung durch Stimulation des R. auricularis zeigen. Hierbei führten sie an gesunden Probanden eine Elektroakupunktur an der Ohrmuschel durch und wiesen nach, dass diese die respiratorische Sinusarrhythmie (vermittelt durch den N. vagus) erhöhte, was ebenfalls auf eine parasympathische Aktivität hindeutet (108).

5.1.2. Keine nachweisbare Seitendifferenz

Die seitengetrennte Durchführung der kalorisch vestibulären Stimulationen zeigte für den Mittelwert der HF, den maximalen Nystagmus und das Empfinden der Probanden keine Unterschiede zwischen der rechten und linken Seite. Dieses Ergebnis unterstützt sowohl die Annahme der identischen Anatomie und Innervation des rechten und linken Ohres als auch des Vestibularorgans und spricht gegen ein peripheres Signaldominanzmuster eines Ohres in der vestibulären Informationsverarbeitung. In der Literatur konnten bei einseitigen akuten peripheren Gleichgewichtserkrankungen keine Unterschiede zwischen der rechten und linken Kopfseite hinsichtlich der Symptomschwere, der autonomen Begleiterscheinungen und der Rehabilitation gefunden werden (7, 23, 32, 50).

5.1.3. Zusammenhang der Fragebögen mit Kalorik

Da im Rahmen der Kalorik kein Zusammenhang zwischen den Fragebögen der Studie und der autonomen Reizantwort der Probanden festgestellt werden konnte, kann davon ausgegangen werden, dass anhand der Fragebögen bei diesem Studienmodell keine Rückschlüsse auf die vegetative Reizantwort der Probanden gezogen werden können. Es findet sich also für diese Studie kein top-down Einfluss der perzeptiven Verarbeitung der vestibulären Stimulation auf die autonome Begleitreaktion und ihre Verarbeitung im Hirnstamm.

5.2. Galvanisch vestibuläre Stimulation und autonome Reizantworten

Die Analyse der drei Wiederholungen bei der überschwelligen und schwelennahen Stimulation ergab einen ähnlichen Verlauf des Mittelwertes der HF. Statistisch konnte eine schwache Habituation über die drei Wiederholungen der überschwelligen Stimulation hinweg nachgewiesen werden (siehe Abbildung 21). Des Weiteren zeigen die Ergebnisse, dass sowohl zwischen dem Zeitpunkt vor und während der Stimulationen für die HF als auch zwischen der überschwelligen und schwelennahen Stimulation für die HF und parasympathischen Marker RMSSD und High Frequency keine signifikanten Unterschiede vorlagen. Der signifikante Anstieg des Hautleitwertes lässt sich, wie bei der Kalorik, auf eine grundsätzliche Aktivierung des Sympathikus zurückführen. Der höhere Anstieg des Hautleitwertes bei der überschwelligen als bei der schwelennahen GVS liegt wahrscheinlich in der ausgeprägteren vestibulären Stimulation begründet. Die Ursache der sympathischen Aktivierung sowohl bei der überschwelligen als auch der schwelennahen Stimulation lässt sich auch in diesem Fall am ehesten auf die Vernetzung des vestibulären und sympathischen autonomen Systems auf Hirnstammebene zurückführen (2).

Da jedoch keine signifikante Korrelation des Parameters RMSSD zum Zeitpunkt der MA6 und der überschwelligen GVS vorliegt, konnte hier keine parasympathische Aktivierung nachgewiesen werden. Der RMSSD der MA6 korrelierte jedoch signifikant mit dem RMSSD der schwelennahen GVS. Dieses Ergebnis ist höchstwahrscheinlich auf keine direkte vagale Aktivierung zurückzuführen, sondern entspricht am ehesten den Folgen einer Phase der Ruhe bzw. Entspannung, da die Probanden bei der schwelennahen GVS im Durchschnitt keinen oder nur einen geringen Schwindel empfanden. Die Ergebnisse zeigen somit, dass im GVS-Experiment mit Hilfe der Elektroden an den Mastoiden keine direkte Stimulation des R. auricularis, wie bei der Kalorik, möglich war.

5.3. Koaktivierung autonomer kortikaler Zentren in der funktionellen Bildgebung nach Kalorik und galvanisch vestibulärer Stimulation

Die Kalorik und GVS stellen wichtige Stimulationsmethoden des vestibulären Systems in funktionellen Bildgebungsstudien dar und spielen dabei vor allem auf der Suche nach der Beantwortung der Frage nach der Existenz eines vestibulären Kortex eine elementare Rolle (18, 109, 110). Ob die posteriore Insula und das angrenzende parietale Operculum den primär vestibulären Kortex repräsentieren könnten, steht dabei im Zentrum der Diskussion (18, 111, 112). Zu Eulenburg et al. haben im Zuge dieser Frage in einer Metaanalyse von 2012 die Ergebnisse geeigneter Positronen-Emissions-Tomographie (PET)- und fMRT-Studien mit vestibulären Stimulationen genaustens analysiert, bewertet und durch eigene Forschungsergebnisse erweitert. Dabei konnten sie zahlreiche Hinweise für die Bestätigung eines vestibulären Kortex in der rechten Hemisphäre im Areal OP 2 als zytoarchitektonische Untereinheit des parietalen Operculums sammeln (18). Das parietale Operculum kann in vier verschiedene kortikale Untereinheiten unterteilt werden, wovon sich OP 1 und 2 posterior und OP 3 und 4 anterior befinden (113, 114). Im OP 2 kam es dabei zu einer signifikanten Überlagerung der Aktivierungsmuster, ausgelöst durch vestibuläre Stimulationen (siehe Abbildung 23) (18).

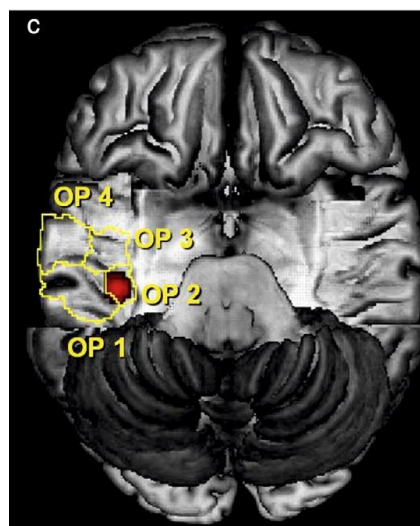


Abbildung 23: Lokalisation des vestibulären Kortex (rot markiert) (18)

Stephan et al. führten eine fMRT-Studie an 28 gesunden Probanden mit Hilfe von sinusförmiger GVS durch und konnten hierbei zeigen, dass unter anderem die posteriore Insula an der Verarbeitung von vestibulären Informationen zur Kopf- und Körperorientierung im Raum mitbeteiligt ist (112). Bei einer weiteren fMRT-Studie von Eulenburg et al. wurden die Aktivierungsmuster bei kalter kalorischer Spülung (20 °C), Schmerzreiz und Berührungsreiz miteinander verglichen. Die Aktivierungsmuster aller Reize überlagerten sich nachweislich in der posterioren Insula und im parietalen Operculum (115). Funktionell spielt die Insula unter anderem für die Temperaturregulierung, Schmerzkodierung, Geschmackswahrnehmung und das vestibuläre System, aber auch speziell für das autonome Nervensystem eine wichtige Rolle (116). Das menschliche Homolog des sogenannten parieto-insulären vestibulären Kortex (PIVC) im Gehirn von Makaken liegt somit am ehesten im parietalen Operculum, wohingegen die hintere Inselrinde als multisensorisches Areal bezeichnet werden kann und verarbeitet neben vestibulären, auch sensorische und visuelle Informationen (18, 115, 117, 118). Die Einflüsse des autonomen Nervensystems auf diese multisensorische Struktur wurden jedoch bislang außer Acht gelassen (18, 117). Somit muss eindeutig hinterfragt werden, ob Aktivierungsmuster, die durch die Kalorik oder Galvanik in fMRT-Studien nachgewiesen werden konnten, nicht nur auf einen vestibulären Effekt zurückzuführen sind, sondern vielmehr in bekannt multisensorischen Arealen als eine Kombination aus vestibulärer, somatosensorischer und autonomer Antwort angesehen werden müssen (115). Mit den Erkenntnissen der vorliegenden Studie und der dabei nachgewiesenen autonomen Aktivierung durch vestibuläre Stimulationen müssen Bildgebungsstudien bei der Bewertung der Aktivierungsmuster, ausgelöst durch eine Kalorik oder GVS, im Bereich der mittleren und hinteren Inselrinde hinterfragt werden. Aktivierungsmuster, die bislang einer rein vestibulären Stimulation zugeordnet wurden, müssen in Zukunft mit dem Hintergrund einer ebenso auftretenden Aktivierung des autonomen Nervensystems als möglicher Störfaktor gedeutet und neu interpretiert werden.

5.4. Anwendungsbereiche vagaler Stimulationstechniken in der Neurologie im Kontext der Ergebnisse

Mit Hilfe der Ergebnisse konnte speziell bei der Kaltwasserkalorik eine deutliche parasympathische Aktivierung durch eine Stimulation des R. auricularis nachgewiesen werden. Demnach kann die Kalorik den vorliegenden Ergebnissen zufolge als eine potentielle Methode der peripheren parasympathischen Stimulation angesehen werden. Bislang zählte die VNS als einzige Stimulationsmethode dieser Art und wurde nach ersten Versuchen an Tieren, wie Hunden, Katzen und Affen, 1988 das erste Mal an Menschen durchgeführt (119-123). Die VNS kann mittlerweile für verschiedene therapeutische Zwecke verwendet werden und wird sowohl invasiv als auch transkutan für die Stimulation des N. vagus angewandt. Zugelassen wurde sie 1995 in Europa zur Therapie von pharmakoresistenter Epilepsie und 2001 offiziell bei der Behandlung von therapieresistenten Depressionen (6, 20, 21). Des Weiteren werden Erfolge in der Therapie von Migräne, Alzheimer Krankheit, Angststörungen und Schmerzpatienten untersucht (20, 124-128).

Die invasive VNS als eine extrakranielle Form der Neurostimulation wird primär bei pharmakoresistenter Epilepsie ohne Option für einen epilepsiechirurgischen Eingriff als palliative Methode eingesetzt und in diesem Zusammenhang eine Reduktion der Anfallsfrequenz und -häufigkeit angestrebt (6, 129-132). So wird während eines chirurgischen Eingriffes eine spiralförmige Platinelektrode um den linken N. vagus gelegt und mit einem implantierten Impulsgeber verbunden (siehe Abbildung 24). Die VNS erfolgt dabei in regelmäßigen Zeitabständen und einer individuell angepassten Stromstärke über die afferenten Fasern des linken N. vagus (6, 133).

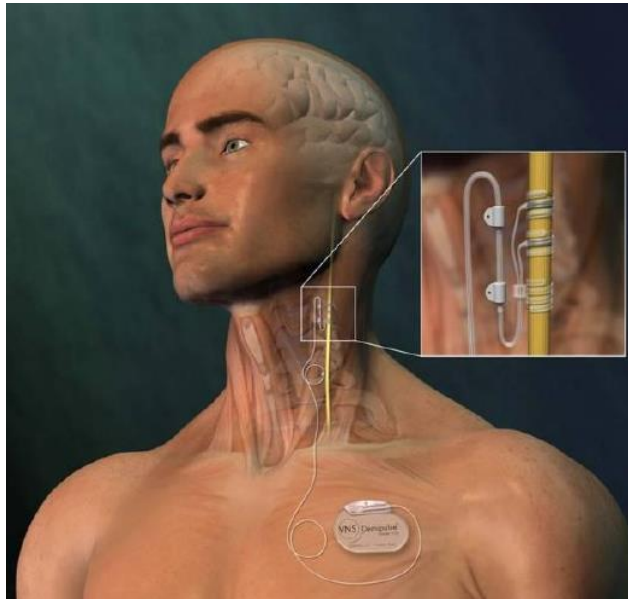


Abbildung 24: Vagusnervstimulation (133)

Trotz der Therapieerfolge bei der invasiven VNS stellen sowohl operations- und materialassoziierte als auch stimulationsinduzierte Komplikationen und Nebenwirkungen ein nicht zu unterschätzendes Problem in der invasiven VNS-Therapie dar und waren der Anlass für die Suche nach einer alternativen Therapiemöglichkeit mit den gleichen therapeutischen Effekten (6, 129, 134). So ist nun durch eine spezielle Ohr-Elektrode auch die transkutane und somit nicht-invasive VNS (t-VNS) des aurikulären Zweiges des N. vagus möglich. Hierbei werden die dicken myelinisierten sensorischen Aß-Fasern im Vagusnerv stimuliert und der Nucleus tractus solitarii aktiviert (134, 135). Demnach konnten analog zur invasiven VNS als Therapiemöglichkeit bei der medikamentenresistenten Epilepsie auch mit Hilfe der t-VNS Erfolge verzeichnet werden. Barbella et al. zeigten bei einer Studie an 20 erwachsenen Patienten eine Reduktion der Epilepsieanfälle bei etwa einem Drittel der untersuchten Patienten (136). Da zwischen einer Epilepsie und Depression eine häufige Komorbidität vorliegt, konnten Studien mit einer invasiven VNS von einem stimmungsaufhellenden bzw. antidepressiven Effekt berichten. Klinkenberg et al. und Hallböök et al. konnten in diesem Zusammenhang in ihren Studien eine deutliche Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens und der Lebensqualität der betroffenen Patienten nachweisen (6, 131, 137).

Zu der These, dass eine invasive VNS einen positiven Effekt auf das Gedächtnis und die Kognition habe, gibt es sehr unterschiedliche Meinungen. Der Hauptgrund für die Befürwortung dieser These ist die Annahme, dass der Nucleus tractus solitarii durch die

Stimulation des N. vagus über die afferenten Nervenfasern aktiviert wird. Dieser Hirnnervenkern hat eine Vielzahl an Projektionen zu zahlreichen Bereichen sowohl im Vorderhirn als auch im Hirnstamm und somit zu Arealen, die am Lernen und der Gedächtnisbildung beteiligt sind, wie dem Corpus amygdaloideum und dem Hippocampus. So konnte im Tierversuch nach Vagusstimulation bei Ratten ein Hinweis auf gedächtnisfördernde Effekte beobachtet werden (138-140). In einer weiteren Studie von Clark et al. konnte gezeigt werden, dass sich die menschliche verbale Merkfähigkeit durch die VNS ebenfalls verbesserte (140). Da diese Erkenntnis in der Therapie von Alzheimer eine große Rolle spielt, gab es vereinzelte Studien, die darauf hindeuteten, dass die VNS sogar bei dieser Patientengruppe eine verbesserte Kognition bewirken könnte (127, 141, 142).

Auf der anderen Seite stehen Studien, die keinen positiven Effekt auf das Gedächtnis und die Kognition unter der VNS bestätigen konnten. So stellten Hoppe et al. in einer sechsmonatigen Studie mit insgesamt 36 Epilepsiepatienten keine Veränderungen der Aufmerksamkeit, der Motorik, des Gedächtnisses, des Lernens und der Exekutivfunktion fest. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die von Clark et al. beschriebenen Effekte nur in der Theorie stimmten, jedoch keinen Einfluss auf das tägliche Leben haben. Hierbei sei in der Studie von Clark et al. die VNS zu einem bestimmten Zeitpunkt im Lernprozess verabreicht worden, im täglichen Leben aber würde die VNS "zufällig" nach einem festen Arbeitszyklus abgegeben werden (140, 143). Auch Dodrill et al. konnten in ihrer Doppelblindstudie mit 160 Patienten keine kognitiven Veränderungen nach einer VNS-Behandlung bestätigen (144). Eine reversible Verschlechterung des figuralen, aber nicht des verbalen Gedächtnisses und einen Trend zu schnelleren Entscheidungsprozessen während der VNS konnten Helmstaedter et al. in ihrer Studie an elf Epilepsiepatienten beschreiben (138, 145).

Sowohl klinische Studien als auch tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass die VNS auch analgetische Wirkungen haben kann. So gibt es Studien, die den Einsatz von VNS, beispielsweise bei chronischen Beckenschmerzen, Fibromyalgie sowie chronischen Kopfschmerzen und Migräne, unterstützen (20, 146-149). Kirchner et al. konnten in einer Studie mit zehn Epilepsiepatienten und einer Kontrollgruppe von zwölf gesunden Probanden zeigen, dass eine VNS das Schmerzempfinden deutlich reduzierte (128). Hord et al. zeigten anhand einer Patientengruppe mit Migräne, die aufgrund ihrer pharmakoresistenten Epilepsie eine invasive VNS erhielten, dass durch den Einsatz der VNS eine geringere Häufigkeit von Kopfschmerzen zu verzeichnen war (126). Auch Straube et al. stellten in ihrer Studie dar, dass die Stimulation des N. vagus mit Hilfe von speziellen Elektroden, die im äußeren Gehörgang

platziert wurden, die Anzahl der Migränetage bei Patienten mit chronischer Migräne deutlich reduzieren konnte (20).

Die Reichweite der möglichen Therapieoptionen zeigt die Bedeutsamkeit von peripheren parasympathischen Stimulationen und deren weitreichenden Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS). Neben der VNS konnten auch mit Hilfe der Kalorik verschiedene Therapierfolge erzielt werden (56, 150). So zeigten unter anderem Moon et al. mit Hilfe einer klinischen Studie an Patienten mit einem visuellen Neglect nach einem unilateralen zerebralen Hirnschaden, dass sich die Vernachlässigung der einen Raum- und Körperhälfte durch die Anwendung von kalorisch vestibulären Stimulationen vorübergehend verbesserte. Es konnte eine kalorisch bedingte passagere Verschiebung der räumlichen Aufmerksamkeit erreicht werden, die nach heutigem Wissensstand auf den vestibulären Effekt, ausgelöst durch die Kalorik, zurückgeführt werden kann (150). Ramachandran et al. führten eine Studie mit Patienten nach einem Schlaganfall durch, bei denen das Thalamussyndrom, auch als Dejerine-Roussy-Syndrom bezeichnet, diagnostiziert wurde. Das Krankheitsbild ist hierbei von einer Allodynie und Dysästhesie gekennzeichnet, die sich in der kontralateralen Körperseite manifestieren. Analgetika und Antiepileptika können eine leichte Linderung schaffen, im Allgemeinen wird das Thalamussyndrom jedoch als dauerhaft und unheilbar angesehen. Ramachandran et al. führten an zwei Patienten mit dem Thalamussyndrom kalte kalorische Spülungen (4 °C) durch und konnten zeigen, dass es in beiden Fällen zu einem deutlichen Schmerzrückgang kam. Ramachandran et al. führten dabei den Schmerzrückgang auf den vestibulären Effekt zurück (56). So stellt sich jedoch die zentrale Frage nach der Ursache für diesen vielversprechenden Therapierfolg, wobei hierfür bislang der vestibuläre Effekt primär im Vordergrund stand (56). Die vagale Reizung und somit eine Aktivierung des autonomen Nervensystems wurde in diesem Kontext nicht berücksichtigt. Bei der Schmerztherapie von Ramachandran et al. muss jedoch davon ausgegangen werden, dass der therapeutische Effekt viel mehr ein Nebeneffekt der vagalen Stimulation analog zur VNS ist und nicht auf die vestibuläre Stimulation zurückgeführt werden kann (56, 146).

Die analgetischen Mechanismen der VNS sind noch nicht vollständig geklärt und so gibt es verschiedene Hypothesen, die bis heute diskutiert werden (151). Vermutlich wird der schmerzmodulierende Effekt dabei unter anderem durch vagale Afferenzen vermittelt, die an den Nucleus tractus solitarii als wichtigstes Kerngebiet des N. vagus weitergeleitet werden (152, 153). Wichtig hierbei ist, dass der Nucleus tractus solitarii auch somatosensorische Afferenzen des R. auricularis erhält (154). Neben dem Nucleus tractus solitarii sollen auch

weitere Projektionsgebiete, wie der Nucleus raphe magnus und der Locus coeruleus, aktiviert werden, die den Ursprung der serotonergen und noradrenergen absteigenden schmerzhemmenden Bahnen darstellen (153). Die Analgesie wird somit wahrscheinlich durch vagale Afferenzen vermittelt, die die nozizeptiven Reflexe und die Übertragung in der Wirbelsäule hemmen und starke entzündungshemmende Eigenschaften haben (151).

5.5. Limitationen der aktuellen Studie und Ausblick für zukünftige Studien

Die Staffelung und Aufteilung des ausgewerteten Zeitabschnitts von insgesamt 30 Sekunden während der Kalorik und GVS muss rückblickend kritisch hinterfragt werden. Diese Einteilung ermöglichte es nicht perfekt, den exakten zeitlichen Beginn der verschiedenen autonomen Reizantworten während der Kalorik und GVS in einem General Linear Model zu parametrisieren und vom zeitlichen Ablauf der vestibulären Antwort zu differenzieren. Hierbei wäre für eine genauere Analyse der autonomen Reizantwort eine Aufteilung der Zeitblöcke in kleinere Abschnitte im Rückblick sinnvoll gewesen.

Die Erkenntnisse des engen Zusammenhangs zwischen dem vestibulären und autonomen System (siehe oben) werfen die Frage auf, warum die Ergebnisse nur bei den vestibulär relevanten Kalorimetrien eine Aktivierung des Parasympathikus aufzeigten und nicht bei der überschwellig Galvanik, trotz einer auch hier möglichen vestibulären Symptomatik, wie Schwindel und Unwohlsein bis hin zur Übelkeit. Die Ergebnisse zusammen mit den anatomischen Erkenntnissen lassen vermuten, dass bei der Studie der Kalorik eine direkte Stimulation des R. auricularis als Ast des N. vagus durch den engen Kontakt zu dem kalten oder warmen Wasser im Gehörgang als treibender Faktor stattgefunden hat. Da bei der Galvanik eine Stimulation des Vestibularorgans durch Elektroden an den Mastoiden erfolgte und demnach keine direkte Stimulation des R. auricularis möglich war, lässt vermuten, dass dies der Grund für die nicht nachweisbare vagale Aktivierung bei der überschwellig Stimulation war. Um diese Vermutung sicher bestätigen zu können, müsste der Versuchsaufbau für eine weitere Studie abgeändert werden. Es könnte beispielsweise mit Hilfe spezieller Gehörgangselektroden, wie sie bei Straube et al. verwendet wurden, versucht werden, eine autonome Reizantwort nachzuweisen (20).

Ein weiterer interessanter Aspekt für zukünftige Studien ist das Festlegen der genauen Reizschwellen für das Auslösen einer sympathischen und parasympathischen Reizantwort. Bei der Kalorik wäre von Interesse, ob bei einer schrittweisen Veränderung der Wassertemperatur der Spülungen eine trennschärfere Stimulation des N. vagus nachgewiesen werden könnte.

Demnach wäre trotz des erheblichen Mehraufwandes eine genaue Bestimmung der Wassertemperaturen möglich, die verwendet werden müssten, um signifikante Ergebnisse zu erhalten. Für das Festlegen einer Reizschwelle der sympathischen Reizantwort könnte sowohl die Wassertemperatur bei der Kalorik als auch die Reizstärke bei der GVS unter genauer Aufzeichnung der Hautleitwerte und Angaben der Probanden von vestibulären Symptomen, wie beispielsweise Schwindel, schrittweise verändert werden. In diesem Zusammenhang wäre ebenso von großem Interesse, ob der Start des Auslösens einer vestibulären Empfindung der Probanden mit der sympathischen Reizantwort zeitlich übereinstimmt oder ob diese voneinander abweichen und der Hautleitwert womöglich bereits vor der Wahrnehmung von vestibulären Symptomen Veränderungen anzeigt.

Des Weiteren stehen die Ergebnisse der überschwelligeren GVS im Widerspruch zu denen der klinischen Studie von Yamamoto et al. an sieben Patienten mit Multisystematrophie und zwölf Patienten mit Parkinson. Hierbei führte eine GVS über 24 Stunden bei den Patienten mit Multisystematrophie zu einer signifikant erhöhten Herzfrequenzvariabilität und somit zu einer Überlegenheit des Parasympathikus (4). Demnach kann die jeweilige Stimulationsdauer bei dem GVS-Experiment von je 30 Sekunden kritisch beurteilt werden und lässt die Frage aufkommen, ob eine noch längere Stimulation womöglich doch eine signifikante Veränderung der parasympathischen Marker zur Folge gehabt hätte. Dies spräche für eine Kondensatoreigenschaft des Gewebes des äußeren und inneren Ohres mit langsamer Aufladung und Überlauffeffekten je nach abgegebener Strommenge pro Zeit. Dieser Frage könnte bei einer zukünftigen Studie genauer nachgegangen werden. Auch Cohen et al. konnten in ihrer Studie zum Thema vasovagale Synkope an elf Long-Evan Ratten eine schrittweise Veränderung der HF und des Blutdrucks, ausgelöst durch eine kontinuierliche sinusförmige GVS, nachweisen. Des Weiteren hatte die kontinuierliche GVS das Verschwinden von niederfrequenten Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen zur Folge. Sowohl die Veränderungen der HF und des Blutdrucks als auch eine signifikante Anpassung der Baroreflex-Sensitivität führten bei einem Teil der Ratten zu einer geringeren Anfälligkeit bis hin zum Verlust von vasovagalen Reaktionen (5).

6. Zusammenfassung

Das vestibuläre System ist für das autonome Nervensystem von großer Bedeutung und so konnten bislang mehrere Verbindungen zwischen diesen beiden wichtigen Systemen nachgewiesen werden (1, 2). Ziel der Studie war es, einen weiteren Nachweis für eine direkte Beeinflussung des autonomen Nervensystems mit Hilfe von vestibulären Stimulationen zu liefern. Als vestibuläre Stimulationsverfahren dienten die normalerweise zur Funktionsprüfung des Vestibularorgans angewandten Methoden der Kalorik und GVS (8, 12-14). Hierfür nahmen insgesamt 64 freiwillige Probanden an den Experimenten teil, davon 40 Probanden bei der Kalorik und 24 Probanden bei der GVS. Die Ergebnisse lieferten eindeutige Hinweise, dass die vestibulär relevanten Kalorimetrien sowohl Veränderungen der sympathischen als auch parasympathischen Funktionsparameter auslösten. Die Werte der überschwelligen GVS hingegen zeigten nur eine Aktivierung des Sympathikus an.

Die sympathische Aktivierung, sowohl ausgelöst durch die Kalorik als auch die GVS, konnte mit Hilfe eines Anstiegs des Hautleitwertes nachgewiesen werden und wird am ehesten auf die Vernetzung des vestibulären und autonomen Systems auf Hirnstammebene zurückgeführt (1, 2). Des Weiteren fiel der Mittelwert der HF während der Kalorik ab und es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem RMSSD während der metronomischen Atmung und der Kaltwasserkalorik. Diese Ergebnisse geben den Hinweis darauf, dass die Kalorik in diesem Studienmodell eine Stimulation des Parasympathikus ausgelöst hat. Bei der Analyse der Fragebögen konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Beantwortung der Fragen durch die Probanden und der Messergebnisse der Kalorik nachgewiesen werden. Im Hinblick auf die überschwellige GVS konnte im Unterschied zur Kalorik in diesem Studienmodell keine auf die vestibuläre Stimulation zurückführbare parasympathische Reizantwort gezeigt werden. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die vagale Aktivierung, ausgelöst durch die Kalorik, auf eine Stimulation des R. auricularis als Ast des N. vagus zurückgeführt werden kann. Die überschwellige GVS hingegen löste aufgrund der anatomischen Gegebenheiten (ausreichender Abstand der Elektroden zum R. auricularis) keine parasympathische Aktivierung aus. Bei weiteren Studien ist jedoch vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse zu beachten, dass aktivierte Hirnareale, ausgelöst durch eine Kalorik oder GVS, in Bildgebungsstudien nicht mehr rein vestibulär, sondern vielmehr als eine Kombination aus vestibulärer und autonomer Reizantwort angesehen und interpretiert werden müssen.

7. Literaturverzeichnis

1. Balaban C, Yates B. Vestibuloautonomic interactions: A teleologic perspective. The Vestibular System: Springer; 2004.
2. Goldberg JM, Wilson VJ, Angelaki DE, Cullen KE, Fukushima K. The vestibular system: a sixth sense: Oxford University Press; 2012.
3. Costa F, Lavin P, Robertson D, Biaggioni I. Effect of neurovestibular stimulation on autonomic regulation. *Clinical Autonomic Research*. 1995;5(5):289-93.
4. Yamamoto Y, Struzik ZR, Soma R, Ohashi K, Kwak S. Noisy vestibular stimulation improves autonomic and motor responsiveness in central neurodegenerative disorders. *Annals of Neurology*. 2005;58(2):175-81.
5. Cohen B, Martinelli GP, Xiang Y, Raphan T, Yakushin SB. Vestibular Activation Habituates the Vasovagal Response in the Rat. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:83.
6. Krämer G, Hufnagel A. Vagusnervstimulation: Derzeitiger Stellenwert in der Epilepsitherapie. *Aktuelle Neurologie*. 2003;30(07):344-9.
7. Reiß M. Facharztwissen HNO-Heilkunde. Heidelberg: Springer; 2009.
8. Hick C, Hick A. Mediscript-Kurzlehrbuch Physiologie. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013.
9. Trepel M. Neuroanatomie. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2017.
10. Goncalves DU, Felipe L, Lima TM. Interpretation and use of caloric testing. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2008;74(3):440-6.
11. Behrends JC. Physiologie. Stuttgart: Thieme; 2017.
12. Bos J, Jongkees L. On galvanic stimulation of the labyrinth. *Practica Oto-Rhino-Laryngologica*. 1963;25(5):345-8.
13. Curthoys IS. A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clinical Neurophysiology*. 2010;121(2):132-44.
14. Black RD, Rogers LL, Ade KK, Nicoletto HA, Adkins HD, Laskowitz DT. Non-invasive neuromodulation using time-varying caloric vestibular stimulation. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*. 2016;4:1-10.
15. Fitzgerald G, Hallpike C. Studies in human vestibular function: I. Observations on the directional preponderance ("Nystagmusbereitschaft") of caloric nystagmus resulting from cerebral lesions. *Brain*. 1942;65(2):115-37.

16. Fitzpatrick RC, Day BL. Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *Journal of Applied Physiology*. 2004;96(6):2301-16.
17. Curthoys IS, MacDougall HG. What galvanic vestibular stimulation actually activates. *Frontiers in Neurology*. 2012;3:117.
18. zu Eulenburg P, Caspers S, Roski C, Eickhoff SB. Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *NeuroImage*. 2012;60(1):162-9.
19. Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2010;27(2):130-8.
20. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;16:543.
21. Rudaś M, Harat M, Araszkiewicz A, Szabert K, Sokal P, Birski M. Results of treatment of refractory depression by left vagus nerve stimulation-report of two cases. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2012;46(4):392-5.
22. Pape H-C, Klinke R, Brenner B. *Physiologie*. Stuttgart: Thieme; 2014.
23. Aumüller G. *Anatomie*. Stuttgart: Thieme; 2014.
24. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus - Lernatlas der Anatomie, Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Stuttgart; New York: Thieme; 2018.
25. Baloh R. The central vestibular system. *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*. 1990.
26. Money K. The autonomic nervous system and motion sickness. *Vestibular Autonomic Regulation*. 1996:148-73.
27. Money K. Motion sickness. *Physiological Reviews*. 1970;50(1):1-39.
28. Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Berne & Levy Principles of Physiology Elsevier Health Sciences*; 2005.
29. Yates BJ, Miller A. Physiological evidence that the vestibular system participates in autonomic and respiratory control. *Journal of Vestibular Research*. 1998;8(1):17-25.
30. Doba N, Reis DJ. Role of the cerebellum and the vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. *Circulation Research*. 1974;34(1):9-18.
31. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.

32. Waschke J, Böckers TM, Paulsen F. Anatomie. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2015.
33. Rheinländer A. Nervus Vagus: Kenhub; [cited 26.01.2020]; Available from: <https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/nervus-vagus>.
34. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Medical Weekly. 2004;134(35-36):514-22.
35. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus - Lernatlas der Anatomie, Innere Organe. Stuttgart; New York: Thieme; 2018.
36. Schandry R. Messmethoden des autonomen Nervensystems. Verhaltensmedizin Psychobiologie, Psychopathologie und klinische Anwendung. 2008:112-23.
37. Sammito S, Thielmann B, Seibt R, Klusmann A, Weippert M, Böckelmann I. 002/042 – S2k-Leitlinie: Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft. AWMF Online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2014.
38. Domniak P. Autonomes Nervensystem und Herzrhythmusstörungen, Pharmakologische Beeinflussung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems bei Herzrhythmusstörungen. Stuttgart, New York: Thieme; 1990.
39. Shaffer F, Ginsberg J. An overview of heart rate variability metrics and norms. Frontiers in Public Health. 2017;5:258.
40. Franke-Gricksch N. Berechnung des HRV-Werts RMSSD [cited 03.03.2020]; Available from: <https://hrv-herzratenvariabilität.de/2017/10/berechnung-des-hrv-werts-rmssd/>.
41. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. Frontiers in Psychology. 2014;5:1040.
42. Haensch C-A, Jörg J. Die Analyse der Blutdruckregulation bei autonomer Dysfunktion. Klinische Neurophysiologie. 2005;36(02):86-97.
43. Jörg J, Boucsein W. Die sympathische Hautreaktion (SSR)- Eine elektrophysiologische Methode zur Erfassung von Sympathikusläsionen. Klinische Neurophysiologie. 1998;29(03):186-97.
44. Gramann K, Schandry R. Psychophysiologie. Weinheim: Beltz; 2009.
45. Barany R. Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen: Oscar Coblentz; 1906.

46. Yetiser S, Ince D. Caloric analysis of patients with benign paroxysmal positional vertigo. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2017;13(3):390-3.
47. Untersuchungsmethoden: Klinikum der Universität München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum; [cited 31.08.2019]; Available from: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Deutsches-Schwindelzentrum-IFB-LMU/de/Patienten/Informationen_zu_Schwindel_und_Gleichgewicht/Untersuchungsmethoden/index.html.
48. Mehra YN. Electronystagmography: a study of caloric tests in normal subjects. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*. 1964;78(5):520-9.
49. Riesco-Mac-Clure J. Caloric tests: methods and interpretation. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1964;73(3):829-37.
50. Boenninghaus H-G, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Heidelberg: Springer; 2007.
51. Tarnutzer AA, Straumann D. Nystagmus. *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(1):74-80.
52. Patki AU, Ronen O, Kaylie DM, Frank-Ito DO, Piker EG. Anatomic variations in temporal bones affect the intensity of nystagmus during warm caloric irrigation. *Otolaryngology & Neurotology*. 2016;37(8):1111-6.
53. Liu J-x, LI X-p, Mao J-j, Zhang Q-d, Jia H-b, Mao L-q, et al. Effects of caloric vestibular stimulation on serotonergic system in the media vestibular nuclei of guinea pigs. *Chinese Medical Journal*. 2007;120(2):120-4.
54. Horii A, Takeda N, Matsunaga T, Yamatodani A, Mochizuki T, Okakura-Mochizuki K, et al. Effect of unilateral vestibular stimulation on histamine release from the hypothalamus of rats in vivo. *Journal of Neurophysiology*. 1993;70(5):1822-6.
55. Horii A, Takeda N, Mochizuki T, Okakura-Mochizuki K, Yamamoto Y, Yamatodani A. Effects of vestibular stimulation on acetylcholine release from rat hippocampus: an in vivo microdialysis study. *Journal of Neurophysiology*. 1994;72(2):605-11.
56. Ramachandran VS, McGeoch PD, Williams L, Arcilla G. Rapid relief of thalamic pain syndrome induced by vestibular caloric stimulation. *Neurocase*. 2007;13(3):185-8.
57. Utz KS, Keller I, Kardinal M, Kerkhoff G. Galvanic vestibular stimulation reduces the pathological rightward line bisection error in neglect- a sham stimulation-controlled study. *Neuropsychologia*. 2011;49(5):1219-25.
58. Utz KS, Korluss K, Schmidt L, Rosenthal A, Oppenländer K, Keller I, et al. Minor adverse effects of galvanic vestibular stimulation in persons with stroke and healthy individuals. *Brain Injury*. 2011;25(11):1058-69.

59. Galvani L. Aloysii Galvani In Bononiensi Archigymnasio, & Instituto Scientiarum Publici Professoris, Anatomici Emeriti, Academici Benedictini De Viribus Electricitatis In Motu Musculari Commentarius: Apud Societatem Typographicam; 1792.
60. Volta A, Mayer J. Schriften über die thierische Elektrizität. Prag, 1793.
61. Purkinje JE. Beiträge zur näheren Kenntniss des Schwindels aus heautognostischen Daten. 1820.
62. Purkinje J. Über die physiologische Bedeutung des Schwindels und die Beziehung desselben zu den neuesten Versuchen über die Hirnfunctionen. Rusts Magazin der gesammten Heilkunde. 1827;23:284-310.
63. Hitzig E. Über die beim Galvanisiren des Kopfes entstehenden Störungen der Muskelinnervation und der Vorstellung vom Verhalten im Raume. Untersuchungen über das Gehirn. 1871.
64. Breuer J. Neue Versuche an den Ohrbogengängen. Pflügers Archiv European Journal of Physiology. 1889;44(1):135-52.
65. Day B, Severac Cauquil A, Bartolomei L, Pastor M, Lyon I. Human body-segment tilts induced by galvanic stimulation: a vestibularly driven balance protection mechanism. The Journal of Physiology. 1997;500(3):661-72.
66. Hlavacka F, Mergner T, Schweigart G. Interaction of vestibular and proprioceptive inputs for human self-motion perception. Neuroscience Letters. 1992;138(1):161-4.
67. Coats A. The sinusoidal galvanic body-sway response. Acta Oto-Laryngologica. 1972;74(1-6):155-62.
68. Latt L, Sparto P, Furman J, Redfern M. The steady-state postural response to continuous sinusoidal galvanic vestibular stimulation. Gait & Posture. 2003;18(2):64-72.
69. Wardman DL, Day BL, Fitzpatrick RC. Position and velocity responses to galvanic vestibular stimulation in human subjects during standing. The Journal of Physiology. 2003;547(1):293-9.
70. Hlavacka F, Shupert CL, Horak FB. The timing of galvanic vestibular stimulation affects responses to platform translation. Brain Research. 1999;821(1):8-16.
71. Jahn K, Naeßl A, Schneider E, Strupp M, Brandt T, Dieterich M. Inverse U-shaped curve for age dependency of torsional eye movement responses to galvanic vestibular stimulation. Brain. 2003;126(7):1579-89.
72. Bense S, Janusch B, Schlindwein P, Bauermann T, Vucurevic G, Brandt T, et al. Direction-dependent visual cortex activation during horizontal optokinetic stimulation (fMRI study). Human Brain Mapping. 2006;27(4):296-305.

73. Goldberg JM, Smith CE, Fernandez C. Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of the squirrel monkey. *Journal of Neurophysiology*. 1984;51(6):1236-56.
74. Schneider E, Glasauer S, Dieterich M. Comparison of human ocular torsion patterns during natural and galvanic vestibular stimulation. *Journal of Neurophysiology*. 2002;87(4):2064-73.
75. Kim J, Curthoys IS. Responses of primary vestibular neurons to galvanic vestibular stimulation (GVS) in the anaesthetised guinea pig. *Brain Research Bulletin*. 2004;64(3):265-71.
76. Kwan A, Forbes PA, Mitchell DE, Blouin J-S, Cullen KE. Neural substrates, dynamics and thresholds of galvanic vestibular stimulation in the behaving primate. *Nature Communications*. 2019;10(1):1904.
77. Aw ST, Aw GE, Todd MJ, Halmagyi GM. Enhanced vestibulo-ocular reflex to electrical vestibular stimulation in Meniere's disease. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. 2013;14(1):49-59.
78. Gensberger KD, Kaufmann A-K, Dietrich H, Branoner F, Banchi R, Chagnaud BP, et al. Galvanic vestibular stimulation: cellular substrates and response patterns of neurons in the vestibulo-ocular network. *Journal of Neuroscience*. 2016;36(35):9097-110.
79. Meister E, Brusis T. Aus der Gutachtenpraxis: Behandlungsfehlervorwürfe nach Gehörgangereinigung. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2012;91(07):447-9.
80. Furman JM, Jacob RG, Redfern MS. Clinical evidence that the vestibular system participates in autonomic control. *Journal of Vestibular Research*. 1998;8(1):27-34.
81. Reiß G, Reiß M. Registrierung von Augenbewegungen („eye-tracking“). Gleichgewichtsdiagnostik: Videonystagmographie und neue Untersuchungsmethoden. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 39-48.
82. Rühl R, Stephan T, Dieterich M, zu Eulenburg P. P 11 Towards a human vestibular cortex—Manifold confounders hamper the delineation of vestibular responses in functional neuroimaging. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(10):e331-e2.
83. Liebowitz MR. Social phobia. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*. 1987;22:141-73.
84. Mennin DS, Fresco DM, Heimberg RG, Schneier FR, Davies SO, Liebowitz MR. Screening for social anxiety disorder in the clinical setting: using the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Journal of Anxiety Disorders*. 2002;16(6):661-73.
85. Stangier U, Heidenreich T. Die Liebowitz Soziale Angst-Skala (LSAS). Collegium Internationale Psychiatrica Scalarum, Internationale Skalen für Psychiatrie. Weinheim: Beltz; 2004.

86. Dunstan DA, Scott N, Todd AK. Screening for anxiety and depression: reassessing the utility of the Zung scales. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):329.
87. Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics: Journal of Consultation and Liaison Psychiatry*. 1971.
88. Reid F. A comprehensive study of motion sickness and its influencing factors. B. Eng. Project (Part III), ISVR, University of Southampton, England. Unpublished Richards, LG (1980) On the psychology of passenger comfort In: *Human Factors in Transport Research*, DJ Osborne, and JA Lewis,(Eds). 1991;2:15-23.
89. Griffin MJ, Howarth HVC. Motion Sickness History Questionnaire. 2000.
90. Reason JT, Brand JJ. Motion sickness: Academic press; 1975.
91. Global Physical Activity Surveillance: World Health Organization; [cited 16.07.2019]; Available from: <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/GPAQ/en/>.
92. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(12):1196-201.
93. Suarez GA, Opfer-Gehrking T, Offord K, Atkinson E, O'brien P, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology*. 1999;52(3):523-.
94. Kim Y, Seok JM, Park J, Kim KH, Min JH, Cho JW, et al. The composite autonomic symptom scale 31 is a useful screening tool for patients with parkinsonism. *PLOS One*. 2017;12(7):e0180744.
95. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
96. Boucsein W. Elektrodermale Aktivität: Grundlagen, Methoden und Anwendungen: Springer; 2013.
97. Fahr A, Hofer M. Psychophysiologische Messmethoden. *Handbuch standardisierte Erhebungsverfahren in der Kommunikationswissenschaft*: Springer; 2013. p. 347-65.
98. Eller-Berndl D. Herzratenvariabilität: Verlagshaus der Ärzte; 2010.
99. Heckmann C. Zur Frage der klinischen Bedeutung des Puls-Atem-Quotienten (QP/A). *Der Merkurstab*. 2001;54:13-24.
100. Curic A, Männer H, Meißner S, Morawetz F. Untersuchung zur Herzratenvariabilität unter Stress-und Entspannungs-Bedingung. Universität Regensburg Institut für experimentelle Psychologie 2008.

101. Böckelmann I, Sammito S. Messung psychischer Belastungen mit der Herzratenvariabilität–ein Ausblick. 9 Bundesweiter Betriebsärztetag Osnabrück. 2013;1-51.
102. Geitel J. Der Zusammenhang zwischen der Herzratenvariabilität und Stress: Eberhard Karls Universität Tübingen; 2016.
103. Kerling F, Sokolovska K, Claus D. Einfluß der Temperatur in der klinischen Elektrophysiologie. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. 1994;62(12):451-7.
104. Schadel A. Die Auswirkung von Kälte auf die Funktion des Nervus facialis. Laryngo-Rhino-Otologie. 1990;69(5):242-5.
105. Laqueur A, Kowarschik J. Die Praxis der physikalischen Therapie. Wien: Springer; 1937.
106. Ewing D, Clarke B. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. British Medical Journal (Clinical research ed). 1982;285(6346):916.
107. Fouad FM, Tarazi RC, Ferrario CM, Fighaly S, Alicandri C. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1984;246(6):H838-H42.
108. La Marca R, Nedeljkovic M, Yuan L, Maercker A, Ehlert U. Effects of auricular electrical stimulation on vagal activity in healthy men: evidence from a three-armed randomized trial. Clinical Science. 2010;118(8):537-46.
109. Duque-Parra JE. Perspective on the vestibular cortex throughout history. The Anatomical Record Part B: The New Anatomist: An Official Publication of the American Association of Anatomists. 2004;280(1):15-9.
110. Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. Brain Research Reviews. 2011;67(1-2):119-46.
111. Dieterich M, Brandt T. Vestibular system: anatomy and functional magnetic resonance imaging. Neuroimaging Clinics of North America. 2001;11(2):263-73.
112. Stephan T, Deutschländer A, Nolte A, Schneider E, Wiesmann M, Brandt T, et al. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. NeuroImage. 2005;26(3):721-32.
113. Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H, Zilles K. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. Cerebral Cortex. 2006;16(2):268-79.
114. Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. Cerebral Cortex. 2006;16(2):254-67.

115. zu Eulenburg P, Baumgärtner U, Treede R-D, Dieterich M. Interoceptive and multimodal functions of the operculo-insular cortex: tactile, nociceptive and vestibular representations. *NeuroImage*. 2013;83:75-86.
116. Craig A. Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1225(1):72-82.
117. Guldin W, Grüsser O. The anatomy of the vestibular cortices of primates. *Le cortex vestibulaire Editions IRVINN Paris: Ipsen*. 1996:17-26.
118. Baier B, Eulenburg Pz, Best C, Geber C, Müller-Forell W, Birklein F, et al. Posterior insular cortex—a site of vestibular–somatosensory interaction? *Brain and Behavior*. 2013;3(5):519-24.
119. Zabara J. Time course of seizure control to brief, repetitive stimuli. *Epilepsia*. 1985;26:518.
120. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1985;61:162.
121. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia*. 1990;31:40-3.
122. Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve: with a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrogram. *Journal of Neurophysiology*. 1938;1(5):405-12.
123. MacLean PD. *The triune brain in evolution: Role in paleocerebral functions*: Springer Science & Business Media; 1990.
124. Chavel SM, Westerveld M, Spencer S. Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2003;4(3):302-9.
125. George MS, Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB. Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2003;6(1):73-83.
126. Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *The Journal of Pain*. 2003;4(9):530-4.
127. Sjögren MJ, Hellström PT, Jonsson MA, Runnerstam M, Silander HC, Ben-Menachem E. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63(11):972-80.
128. Kirchner A, Birklein F, Stefan H, Handwerker H. Vagusstimulation—Eine Behandlungsoption für chronische Schmerzen? *Der Schmerz*. 2001;15(4):272-7.

129. Spuck S, Nowak G, Sperner J, Tronnier V. Implantation und Komplikation der Vagusnervstimulation. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2007;8(4):16-20.
130. Min B, Jian Z, Luan G-M. Treatment of drug-resistant epilepsy with vagus nerve stimulation—review of 45 cases. *Chinese Medical Journal*. 2011;124(24):4184-8.
131. Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad L-G, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure*. 2005;14(7):504-13.
132. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure*. 2006;15(7):483-90.
133. Ekmekci H, Kaptan H. Vagus Nerve Stimulation. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017;5(3):391-4.
134. Ellrich J. Transcutaneous vagus nerve stimulation. *European Neurological Review*. 2011;6(4):254-6.
135. He W, Jing X-H, Zhu B, Zhu X-L, Li L, Bai W-Z, et al. The auriculo-vagal afferent pathway and its role in seizure suppression in rats. *BMC Neuroscience*. 2013;14(1):85.
136. Barbella G, Cocco I, Freri E, Marotta G, Visani E, Franceschetti S, et al. Transcutaneous vagal nerve stimulation (t-VNS): An adjunctive treatment option for refractory epilepsy. *Seizure*. 2018;60:115-9.
137. Klinkenberg S, Majoie H, Van der Heijden M, Rijkers K, Leenen L, Aldenkamp A. Vagus nerve stimulation has a positive effect on mood in patients with refractory epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012;114(4):336-40.
138. Boon P, Moors I, De Herdt V, Vonck K. Vagus nerve stimulation and cognition. *Seizure*. 2006;15(4):259-63.
139. Clark K, Smith D, Hassert D, Browning R, Naritoku D, Jensen R. Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1998;70(3):364-73.
140. Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nature Neuroscience*. 1999;2(1):94-8.
141. Kosel M, Schlaepfer TE. Beyond the treatment of epilepsy: new applications of vagus nerve stimulation in psychiatry. *CNS Spectrums*. 2003;8(7):515-21.

142. Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia*. 2017;58(1):85-90.
143. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior*. 2001;2(4):351-6.
144. Dodrill CB, Morris GL. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2001;2(1):46-53.
145. Helmstaedter C, Hoppe C, Elger CE. Memory alterations during acute high-intensity vagus nerve stimulation. *Epilepsy Research*. 2001;47(1-2):37-42.
146. Napadow V, Edwards RR, Cahalan CM, Mensing G, Greenbaum S, Valovska A, et al. Evoked pain analgesia in chronic pelvic pain patients using respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation. *Pain Medicine*. 2012;13(6):777-89.
147. Lange G, Janal MN, Maniker A, FitzGibbons J, Fobler M, Cook D, et al. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in fibromyalgia: a phase I/II proof of concept trial. *Pain Medicine*. 2011;12(9):1406-13.
148. Barbanti P, Grazi L, Egeo G, Padovan AM, Liebler E, Bussone G. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;16(1):61.
149. Goadsby P, Grosberg B, Mauskop A, Cady R, Simmons K. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia*. 2014;34(12):986-93.
150. Moon S, Lee B, Na D. Therapeutic effects of caloric stimulation and optokinetic stimulation on hemispatial neglect. *Journal of Clinical Neurology*. 2006;2(1):12-28.
151. Chakravarthy K, Chaudhry H, Williams K, Christo PJ. Review of the uses of vagal nerve stimulation in chronic pain management. *Current Pain and Headache Reports*. 2015;19(12):54.
152. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2002;59(6):3-14.
153. Randich A, Gebhart G. Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Research Reviews*. 1992;17(2):77-99.
154. Nomura S, Mizuno N. Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): a transganglionic HRP study in the cat. *Brain Research*. 1984;292(2):199-205.

Danksagung

Ganz besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Peter zu Eulenburg aussprechen. Hierbei möchte ich mich für die Möglichkeit im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum zu promovieren und die Einblicke, die ich während dieser Zeit erlangen konnte, bedanken. Des Weiteren möchte ich für die Themenstellung und die großartige Unterstützung während der gesamten Zeit danken.

Frau Dr. med. Ria Maxine Rühl gilt ebenso großer Dank. Sie hat mich über die letzten Monate und Jahre hinweg stets sehr gut betreut und mir bei allen Problemen immer geholfen. Dank ihres großen Engagements waren die Versuchsaufbauten erst möglich.

Sehr großer Dank gilt an dieser Stelle auch Herrn Dr. med. Ozan Eren, der mich speziell bei der Beantwortung statistischer Fragestellungen sehr unterstützt hat. Dabei möchte ich für die zahlreichen Tipps zur Erarbeitung meiner Dissertation danken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Stefanie und Wolf Schumacher, meiner Schwester Corinna und meinen Großeltern Ute und Helmut Gruber sowie Alice und Claus Schumacher. So möchte ich meiner Familie für den Beistand, die Unterstützung und die Motivation während der letzten Jahre von ganzen Herzen danken. Genauso großer Dank gilt meinem Partner Thomas Wollmann, der mir stets zur Seite stand und mich über all die Zeit immer unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen freiwilligen Probanden herzlich bedanken, ohne deren zahlreiche Teilnahme die Durchführung der Studien nicht möglich gewesen wäre.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Schumacher, Ricarda

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Elektrophysiologische Korrelate der autonomen Reizantwort unter Kalorimetrie und galvanisch vestibulärer Stimulation im Menschen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Gräfelfing, 21.02.2021

Ort, Datum

Ricarda Schumacher

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand